

Adriana SOCACI

Adriana HRISTEA

Managementul cazurilor TB-HIV

Ghid național



Autori

Adriana SOCACI

Medic primar pneumolog

Doctor în Științe Medicale

Coordonator tehnic județean - Program Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei

Coordonator Ambulatoriul de Specialitate - Dispensar TB, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Dr. Victor Babeș" Timișoara

Formator în domeniul pneumologiei - prevenirea și terapia TB

Președinte Secțiunea de Tuberculoză –Societatea Română de Pneumologie

Adriana HRISTEA

Conf. Univ. Universitatea de Medicină și Farmacie " Carol Davila" București

Medic primar boli infecțioase Institutul Național de Boli Infecțioase " Prof. Dr. Matei Balș"
București

Doctor în Științe Medicale

Mulțumiri speciale domnului Dr. **Alberto MATTEELLI**, Consultant tehnic din partea Organizației Mondiale a Sănătății pentru sprijinul acordat în realizarea acestui material.

Ghidul a fost realizat în cadrul grantului ROU-T-RAA, finanțat de Fondul Global de Luptă Împotriva SIDA, Tuberculozei și Malariei

CUPRINS

Lista tabelelor:.....	5
Lista figurilor:	6
Listă abrevieri:	7
1 Introducere.....	9
2 Organizarea serviciilor pentru persoanele cu coinfecție TB/HIV	10
3 Managementul infecției tuberculoase latente (ITBL) la persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA	14
3.1 Diagnosticarea ITBL.....	14
3.2 Tratamentul ITBL	16
4 Controlul infecției TB în secțiile în care se tratează PIHIV	17
5 Diagnosticul TB la PIHIV și al HIV la pacienți cu TB sau suspecți de TB	19
5.1. Diagnosticul TB la PIHIV.....	19
5.1.1. Diagnosticul TBP la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV	19
5.1.2. Diagnosticul TBP la copiii care trăiesc cu HIV	21
5.1.3. Diagnosticul TBEP la copiii și adulții care trăiesc cu HIV.....	23
5.2. Diagnosticul infecției HIV la pacienți cu TB sau suspecți a avea TB	25
6 Tratamentul.....	28
6.1 Tratamentul TB pentru PIHIV	28
6.2. Tratamentul TB MDR/XDR pentru PIHIV	29
6.3 Tratamentul HIV la pacienții cu TB	30
6.4. Asigurarea aderenței la tratamentul anti TB și anti HIV	33
7 Monitorizarea tratamentului pacienților cu coinfecție TB/HIV	36
7.1. Monitorizarea tratamentului TB.....	36
7.2 Monitorizarea tratamentului HIV la pacienții cu coinfecție TB	37
8 Identificarea și managementul reacțiilor adverse	39
8.1. Reacții adverse la medicație anti TB.....	39
8.2 Reacții adverse la medicația ARV	39
9 Identificarea și managementul sindromului de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS)	42
10 Managementul TB/HIV în condiții speciale.....	44
10.1 Insuficiența renală	44
10.2 Boala hepatică.....	45
10.3. Femeia de vârstă fertilă/însărcinată.....	48
10.4 Utilizatorii de droguri injectabile (UDI)	49
11 Monitorizarea și evaluarea activităților TB-HIV (indicatori).....	52

Bibliografie selectivă.....	54
Anexe	57
Anexa nr. 1 Managementul colaborativ TB-HIV	57
Anexa nr. 2 Fișa de anunțare a cazului TB	58
Anexa nr. 3 Testul cutanat la tuberculină - tehnică și interpretare	59
Anexa nr. 4 Măsurile de control al infecției tuberculoase	63
Anexa nr. 5 Clasificarea zonelor de risc infecțios	64
Anexa nr. 6 Algoritm diagnostic meningită/meningoencefalită TB la PIHIV	65
Anexa nr. 7 Definirea cazului de TB, notificarea, înregistrarea și raportarea	66
Anexa nr. 8 Fișe consiliere pre/post-test HIV.....	69
Anexa nr. 9 Medicamente anti TB de linia I.....	73
Anexa nr. 10. Fișa de tratament anti TB	74
Anexa nr.11.a Grupurile de medicamente utilizate în tratamentul TB DR	75
Anexa nr.11.b Medicamente anti TB de linia a II-a utilizate la adulți și copii în prezent în cadrul PNPSCT.....	76
Anexa nr. 12. Fișa de tratament/de monitorizare a evoluției sub tratament a pacientului cu TB MDR/XDR.....	77
Anexa nr. 13 Doze ARV	79
Anexa nr. 14. Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I și linia a-II-a	80
Anexa nr. 15. Reacții adverse ale medicației antiretrovirale	82
Anexa nr. 16 Categoriile de evaluare a rezultatului tratamentului pentru cazul de TB DS.....	84
Anexa nr.17 Categoriile de evaluare finală a pacienților cu MDR-TB	85

Lista tabelelor:

Tabel 1 Manifestări clinico-radiologice-bacteriologice la pacienții TB/HIV	21
Tabel 2 Abordarea diagnostică a TBP la copiii care trăiesc cu HIV	22
Tabel 3 Forme comune de TBEP la PIHIV. Abordare diagnostică	23
Tabel 4 Algoritm de investigație a limfadenopatiei la PIHIV (în caz de caracteristici ale ganglionilor limfatici altele decât LPG*)	25
Tabel 5 Categoriile de tratament în funcție de forma de TB la pacienții cu TB/HIV	28
Tabel 6 Indicațiile de utilizare a glucocorticoizilor și dozele la pacienții TB/HIV	29
Tabel 7 Regimuri HAART pentru copiii coinfectați TB/HIV tratați cu rifampicină	32
Tabel 8 Interacțiunile medicamentoase ale ART/R/RFB	32
Tabel 9 Strategii pentru a menține pacientul în tratament ARV	34
Tabel 10 Monitorizarea evoluției sub tratament prin controlul sputei (microscopie și cultură)	36
Tabel 11 Evaluarea pacientului TB/HIV în tratament anti TB și ART	38
Tabel 12 Suprapunerea/adiția toxicității ARV și anti TB	40
Tabel 13 Reintroducerea secvențială a medicamentelor anti TB de linia I după reacții cutanate	41
Tabel 14 Regimuri de tratament anti TB recomandate la pacienții cu insuficiență renală*	44
Tabel 15 Ajustarea ARV în afectarea renală	44
Tabel 16 Regimuri de tratament anti TB recomandate la pacienții cu boli hepatice*	45
Tabel 17 Ajustarea ARV în afectarea hepatică	46
Tabel 18 Utilizarea concomitentă a medicației ARV și VHC la pacienții coinfectați HIV/VHC	47
Tabel 19 ART la femeia gravidă	48
Tabel 20 Utilizarea Rifabutinei în tratamentul pacienților coinfectați HIV-TB multieperimentați la tratamentul antiretroviral	50
Tabel 21 Utilizarea concomitentă a terapiei de substituție și ARV la UDI	51
Tabel 22 Indicatori monitorizare și evaluare a activității TB-HIV	52

Lista figurilor:

Figura 1 Algoritm pentru diagnostic ITBL la persoanele care trăiesc cu HIV	15
Figura 2 Algoritm pentru diagnosticul TBP la adulții/adolescenții care trăiesc cu HIV	20
Figura 3 Testare HIV la persoana cu TB suspect/confirmat și confirmarea diagnosticului de infecție cu HIV	27

Listă abrevieri:

3TC = Lamivudina
ABC = Abacavir
ATV = Atazanavir
ATV/r = Atazanavir/Ritonavir
ARV = Antiretroviral
ART = Tratament antiretroviral
BAAR = Bacili acid-alcoolo-rezistenți
BCG = Bacil Calmette Guerin
CNLAS = Comisia Națională de Luptă Anti-SIDA
DAA= Antivirale cu acțiune directă
d4T = Stavudina
ddI = Didanozina
DOT = Tratament direct observat
DPF = Dispensar de Pneumoftiziologie
DRV = Darunavir
DRV/r = Darunavir/Ritonavir
DTG = Dolutegravir
E = Etambutol
EFV = Efavirenz
ETR = Etravirina
FPV = Fosamprenavir
FPV/r = Fosamprenavir/Ritonavir
FTC = Emtricitabina
H = Isoniazidă
HAART = Highly active antiretroviral therapy
HIV = Virusul imunodeficienței umane
IDV = Indinavir
IGRA = Teste de detectare a interferonului gama
IP = Inhibitori ai proteazei
IRIS = Immune reconstitution inflammatory syndrome (Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună)
ITBL = Infecția tuberculoasă latentă
LNR = Laborator Național de Referință
MT = Mycobacterium tuberculosis
MVC = Maraviroc
NFV = Nelfinavir
NTM = Micobacterii non-tuberculoase
NVP = Nevirapina
PCR = Reacția de polimerizare în lanț
PIHIV = Persoane infectate cu HIV
PF = Pneumoftiziologie

PPD = Derivat proteic purificat (tuberculina)
PNPSCT = Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei
PNPSCHS = Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al infecției HIV/SIDA
R = Rifampicină
RFB = Rifabutină
RAL = Raltegravir
RTV = Ritonavir
S = Streptomycină
SIDA = Sindromul imunodeficienței umane dobândite
SQV = Saquinavir
SQV/r = Saquinavir/Ritonavir
TB = Tuberculoză
TBP = TB pulmonară
TBEP = TB extrapulmonară
TB/HIV = TB și coinfecție HIV
TB DR = TB cu germeni rezistenți
TB DS = TB cu germeni chimiosensibili
TB MDR = TB cu microorganisme rezistente cel puțin la INH și RMP
TB XDR = TB cu rezistență cel puțin la HIN, RMP, Q și injectabil de linia a II-a
TCT = Test cutanat la tuberculină
TDF = Tenofovir
TPI = Terapie preventivă cu izoniazdă
TPV = Tipranavir
TPV/r = Tipranavir/Ritonavir
UDI = Utilizatorii de droguri injectabile
ZDV = Zidovudina
Z = Pirazinamidă

1 Introducere

Tuberculoza (TB) și infecția HIV sunt probleme majore de sănătate publică în lume, cu o interacțiune mutuală considerabilă. La nivel mondial se constată o urgență a ambelor infecții, infecția HIV reprezentând o provocare pentru programul de control al tuberculozei. La persoanele infectate cu HIV (PIHIV), probabilitatea de a dezvolta TB este de peste 29 de ori mai mare față de subiecții neinfecțati din aceeași țară. HIV favorizează progresia infecției cu *M. tuberculosis* la TB activă, atât la pacienții recent infectați, cât și la cei cu infecție latentă. Infecția HIV crește numărul pacienților cu TB prin creșterea transmiterii TB atât în comunitate, cât și la nivel nosocomial. În plus, crește și riscul de transmitere a TB multirezistente (MDR-TB), dacă nu se asigură măsuri eficiente și continue pentru controlul infecției. Anumite grupuri populaționale sunt în mod particular expuse, cum ar fi persoanele private de libertate, din cauza factorilor de mediu (aglomeratie, cu condiții de ventilație proaste, iluminare inadecvată și expunere la pacienți bolnavi de TB), sau persoanele cu comportament la risc din cauza utilizării de droguri, tatuaje, sex neprotejat. TB este responsabilă de o treime din decesele în rândul PIHIV și un sfert din toate decesele prin TB. Pe de altă parte, TB reprezintă o cauză de deces prevenibilă. Aceste date subliniază necesitatea unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat al TB la toți pacienții infectați cu HIV.

Epidemiologia coinfecției TB/HIV în Europa și în România

În 2014, se estimează că 1.2 milioane de oameni (12%) din 9.6 milioane care au dezvoltat TB în întreaga lume erau infectați cu HIV. Cele mai multe cazuri (74%) au fost diagnosticate în Africa. În 2004 au decedat 570.000 de pacienți coinfectați HIV/TB, acest număr scăzând în 2014 la 390.000 (o scădere cu 32%). Global, în 2014, 51% din pacienții cu TB aveau un test HIV pozitiv, ceea ce a reprezentat o mică creștere de la 49% în 2013.

Situația epidemiologică a coinfecției HIV/TB nu este bine cunoscută în Europa, deoarece nu toate țările raportează aceste date, iar în cele care raportează situația coinfecției este parțial cunoscută. În 2012, în EU/EEA, 16 țări raportau 60,6% cazuri de TB cu status pentru infecția HIV cunoscut, proporția cazurilor cu coinfecție HIV fiind de 5,5%. În 2013, erau raportate 64 844 cazuri de TB în 30 EU/EEA țări, dintre care 4,9% cu coinfecție HIV. În cele mai multe din țările Europei, epidemiile HIV/SIDA și TB sunt independente și majoritatea pacienților cu TB nu sunt infectați cu HIV. În România, în 2014 proporția cazurilor de TB cu status HIV cunoscut era 69,5% (11046/15899) cazuri cu 2,8% (311) cazuri de coinfecție HIV/TB între cele cu status HIV cunoscut.

Comunitatea internațională recunoaște importanța luptei împotriva epidemiilor de TB și HIV/SIDA și recomandă o colaborare mai strânsă între programele de control TB și HIV/SIDA. Consolidarea aspectelor de management comun al serviciilor de TB și HIV la nivel de prevenire, diagnostic și tratament, precum și buna organizare a acestor servicii contribuie la atingerea obiectivelor de dezvoltare ale mileniului precum și a obiectivelor OMS referitoare la strategia END-TB.

2 Organizarea serviciilor pentru persoanele cu coinfecție TB/HIV

Scopul managementului colaborativ TB/HIV este de a consolida capacitatea de răspuns a programelor TB și HIV pentru prevenirea și controlul coinfecției TB-HIV în România.

Cadrul de lucru pentru colaborarea între cele două programe naționale de sănătate (Anexa nr.1)

La nivel național, activitățile comune TB/HIV vor fi coordonate de o **comisie națională comună PNPSCT-PNPSCHS**, formată din specialiști din cele două programe și din reprezentanți ai factorilor de decizie (Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate etc.) precum și din reprezentanți ai organizațiilor neguvernamentale și asociații de pacienți. Principalele responsabilități ale comisiei vor fi planificarea, coordonarea, colaborarea intersectorială/intrasectorială și integrarea activităților comune TB-HIV în programele de luptă împotriva TB și respectiv HIV/SIDA.

La nivel județean, responsabilii pentru implementarea planului de activități comune TB/HIV vor fi coordonatorii tehnici județeni ai **PNPSCT** și respectiv coordonatorii județeni ai **PNPSCHS**.

La nivelul îngrijirilor locale TB/HIV, activitățile comune TB/HIV vor fi derulate prin unitățile medicale din rețelele celor două programe de sănătate, respectiv de pneumologie (spitalele/secțiile de pneumoftiziologie (PF) și dispensare de PF (DPF) și de boli infecțioase (spitale/secții de boli infecțioase și secții de zi).

Mod de colaborare: trimestrială, telefonic sau prin email și întâlniri comune, trimestriale.

- *Comunicare trimestrială telefonic sau prin email pentru:*
 - confruntarea listelor de cazuri noi HIV cu cele de cazuri noi TB
 - confruntarea listelor de cazuri noi de TB la pacienți cunoscuți cu infecție HIV
 - confruntarea listelor de cazuri noi de HIV la pacienții aflați în supravegherea rețelei de pneumologie
 - stabilirea cazurilor noi de co-infecții TB-HIV
 - înregistrarea eșecurilor terapeutice ale TB la PIHIV
- *Întâlniri comune trimestriale și oricând este nevoie pentru:*
 - analiza datelor colectate trimestrial și raportarea lor numeric către eșalonul superior (pentru PNPSCHS la Centrele Regionale HIV/SIDA, iar pentru PNPSCT la Institutul Marius Nasta)
 - analiza eșecurilor terapeutice TB și HIV
 - verificarea raportărilor pe fișele tipizate pentru cele două infecții în parte.

Diagnosticul/confirmarea infecție HIV vezi capitolul 5.2.

Anunțarea cazului HIV

- La externarea pacientului cu TB din spitalul de PF, medicul pneumolog va scrie pe biletul de ieșire al acestuia dacă a fost testat HIV și rezultatul testului (dacă a fost testat): "HIV negativ", dacă rezultatul a fost negativ și "infecție H/S" (HIV/SIDA - pentru respectarea confidențialității), dacă rezultatul a fost pozitiv.
- Medicul pneumolog din DPF în care este înregistrat pacientul va completa atât în fișa acestuia, cât și în Registrul TB al dispensarului și în baza electronică națională TB, statusul HIV al cazului (indiferent dacă acesta este pozitiv, negativ sau netestat).

- Dacă infecția HIV este confirmată la pacientul TB, pacientul va fi evaluat în cel mai scurt timp de medicul infecționist în cadrul secției/spitalului TB unde este internat. Medicul infecționist va stabili cât mai repede tratamentul antiretroviral pentru pacient și va completa fișa de declarare a cazului HIV, care va fi transmisă atât la Centrul Regional HIV/SIDA căruia îi este arondat, cât și la DSPJ.
- Centrele Regionale HIV/SIDA vor lua în evidență regional pacientul și vor trimite fișele completate către Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA, din cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase "Matei Balș", iar DSPJ vor trimite datele la direcția de specialitate din Ministerul Sănătății.
- Nurnărul de testări efectuate la pacienții cu TB de către cele două spitale de boli infecțioase din București și rezultatele testărilor vor fi comunicate lunar la DSP București.
- Direcțiile de Sănătate Publică Județene și a Municipiului București vor raporta la direcția de specialitate din Ministerul Sănătății, la Compartimentul pentru Monitorizarea și Evaluarea Infecției HIV/SIDA și la Unitatea Centrală de Coordonare a PNPSCT, trimestrial, următoarele date:
 - Nr. total testări HIV efectuate la pacienți TB;
 - Nr. total pacienți TB testați;
 - Nr. teste HIV pozitive la pacienți TB;
 - Nr. total pacienți TB cu un test HIV pozitiv.

Aceste informații se raportează trimestrial și la Unitatea de Asistență Tehnică și Management (UATM) UATM – HIV.

Buget, materiale consumabile, teste

- Materialele consumabile pentru recoltarea probelor de sânge în unitățile de PF (mănuși, vacutainere, criotuburi etc.) vor fi achiziționate din fondurile "Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei" - secțiunea "Transferuri".
- Testele ELISA pentru efectuarea testărilor HIV vor fi achiziționate centralizat din fondurile "Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al infecției HIV/SIDA" și vor fi repartizate către laboratoarele acreditate de program, respectiv laboratoarele specializate din cadrul DSPJ, Institutul "Ion Cantacuzino", Institutul Național de Boli Infecțioase "Matei Balș", Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Victor Babeș" (de la DSPJ vor fi distribuite unităților sanitare - spitalele/secțiile de PF și DPF, dacă laboratoarele au dotarea corespunzătoare pentru a efectua teste ELISA).
- Testele Western Blot nu se achiziționează centralizat. Contravaloarea acestor teste lucrate la Institutul "Ion Cantacuzino" va fi solicitată lunar la decontare de la PNPSCHS de către DSPJ-ul care a trimis proba la Institutul "Ion Cantacuzino".

Diagnosticul TB vezi capitolul 5.1

Anunțarea cazului TB:

- Anunțarea cazului de tuberculoză pulmonară (TBP) la PIHIV se face de către medicul pneumolog care a stabilit diagnosticul și tratamentul anti TB, la DPF pe teritoriul caruia se află domiciliul real al pacientului, prin fișa de anunțare a cazului de TB. La rubrica diagnostic secundar, convențional, se va marca "HS" (HIV/SIDA), pentru a se evita încălcarea dreptului la confidențialitate. Se va înscrie de asemenea dacă pacientul primește ART sau chimioprofilaxie cu Cotrimoxazol.
- Anunțarea cazului de tuberculoză extrapulmonară (TBEP) (ex. meningită, ganglionară etc.) la un pacient cu HIV/SIDA se face de către medicul infecționist care îngrijește pacientul, împreună cu medicul

pneumolog cu care s-a efectuat consultul, acolo unde este posibil, la DPF pe teritoriul căruia se află domiciliul real al pacientului, prin fișa de anunțare a cazului de TB. La rubrica diagnostic secundar, convențional, se va marca "HS" (HIV/SIDA), pentru a se evita încălcarea dreptului la confidențialitate. Se va înscrie de asemenea dacă pacientul primește tratament antiretroviral sau chimioprofilaxie cu Cotrimoxazol.

- La un pacient seropozitiv HIV cu TBP, TBEP, îngrijit într-un spital de boli infecțioase, instituirea tratamentului anti TB va fi anunțată de către medicul infecționist, împreună cu medicul pneumolog care a efectuat consultul, la DPF pe teritoriul căruia se află domiciliul real al pacientului, prin fișa de anunțare a cazului de TB. La rubrica diagnostic secundar, convențional, se va marca "HS" (HIV/SIDA), pentru a se evita încălcarea dreptului la confidențialitate. Se va înscrie de asemenea dacă pacientul primește tratament antiretroviral (ART) sau chimioprofilaxie cu Cotrimoxazol.
- Fișa de anunțare a cazului TB (Anexa nr.2) se va transmite la DPF pe teritoriul căruia se află domiciliul real al pacientului, în termen de 7 zile de la inițierea tratamentului anti TB, prin fax sau poștă. În baza anunțării cazului, DPF va înregistra cazul și va completa datele despre infecția HIV, ART și chimioprofilaxia cu Cotrimoxazol atât în fișa pacientului, cât și în Registrul TB al dispensarului și în baza de date electronică națională TB.

Managementul cazurilor cu co-infecție TB-HIV

i. Tratamentul, monitorizarea și evaluarea TB:

- În cazul confirmării TB la un pacient cu infecție HIV, instituirea tratamentului anti TB are prioritate față de ART.
- Tratamentul bolnavilor cu infecție HIV și TBP frotiu pozitiv se va face în secțiile de PF din orașele în care există Centre Regionale HIV/SIDA (București, Brașov, Craiova, Constanța, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara), unde se va iniția și asigura în timp util ART.
- Pacienții HIV pozitivi cu TBP cu frotiu negativ sau cu TBEP vor putea fi tratați în secțiile de boli infecțioase din orașele în care există Centre Regionale HIV/SIDA.
- Pacienții cu TB DR (MDR/XDR) vor fi tratați în Centrul MDR București pentru a li se putea face evaluarea necesară inițierii ART în Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" și Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr Victor Babeș”.
- Pentru PIHIV internați în spitalele de BI, specialistul de boli infecțioase va solicita consult de PF, ca urmare va iniția tratamentul anti TB, cu monitorizare ulterioară la externare la DPF teritorial unde cazul a fost înregistrat.
- Orice tratament anti TB va fi monitorizat pe fișa de tratament anti TB tipizată (Anexa nr. 10 pentru TB DS/Anexa nr. 12 pentru TB MDR/DXR), întocmită odată cu stabilirea schemei terapeutice de către/împreună cu medicul pneumolog. Dacă inițierea tratamentului anti TB s-a făcut în serviciul de boli infecțioase, cei doi specialiști - de boli infecțioase și pneumoftiziolog - vor semna fișa de monitorizare a tratamentului anti TB.
- În cazul în care secțiile de boli infecțioase nu sunt în același spital cu serviciul de pneumoftiziologie, medicația anti TB se va obține, pe toată perioada internării pacientului, de la DPF din localitatea în care se află spitalul/secția de boli infecțioase, unde este internat pacientul cu coinfecție TB-HIV.
- Tratamentul va fi administrat zilnic și în faza de continuare, iar durata tratamentului va fi în funcție de categoria de caz tratată: TBDS sau TB DR (MDR/XDR).

- Externarea pacientului se va face atunci când acesta devine negativ la examenul microscopic al sputei, sau, în cazul pacientului cu TBP negativă la examenul microscopic al sputei, la decizia medicului care îl îngrijește, în urma consultului cu medicul pneumolog care a stabilit schema terapeutică.

• ***La externare pacientului***

- i se vor înmâna biletul de ieșire și fișa de tratament anti TB,
- va fi îndrumat la DPF teritorial la care a fost anunțat în prealabil existența cazului TB, pentru continuarea tratamentului, monitorizare și evaluare,
- tratamentul anti TB, monitorizarea evoluției bacteriologice și evaluarea rezultatului tratamentului vor fi asigurate de către DPF teritoriale, conform recomandărilor PNPSCT,
- va fi îndrumat pentru luarea în evidență la Centrul Regional HIV/SIDA, evaluare monitorizare și tratament.

ii. Tratamentul, monitorizarea și evaluarea infecției HIV:

- Conduita de tratament și gestionarea acestor cazuri va respecta protocoalele clinice stabilite prin ghidul național de tratament HIV/SIDA.
- ART și urmărirea evoluției infecției HIV se vor asigura de către secțiile de boli infecțioase teritoriale, coordonate de Centrele Regionale HIV/SIDA.
- Medicația ARV va fi ridicată lunar pe semnătură de către pacienți din secțiile de boli infecțioase teritoriale.
- Centrele Regionale HIV/SIDA vor asigura evaluarea clinică, imunologică și virusologică a pacientului la un interval de 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.

iii. Chimioprofilaxia

- ***Chimioprofilaxia anti TB*** la PIHIV se asigură conform ghidului național PNPSCT și va fi monitorizată de medicul infecționist care îngrijește pacientul în colaborare cu medicul pneumolog.
- ***Chimioprofilaxia cu Cotrimoxazol*** este recomandată și monitorizată conform ghidului național de tratament HIV/SIDA, de către medicul infecționist care îngrijește pacientul.

Legătura între cele două sisteme naționale de înregistrare și raportare a cazurilor cu TB și respectiv HIV/SIDA

- La nivelul sistemelor naționale electronice de înregistrare a cazurilor cu TB și respectiv a cazurilor cu HIV/SIDA se va verifica trimestrial raportarea tuturor pacienților cu dublă infecție în ambele baze de date. Verificarea se va face în cursul lunii următoare trimestrului care s-a încheiat, cu identificarea (CNP) pentru fiecare caz în parte și precizarea formei clinice de TB.
- În cazul lipsei unor pacienți sau a unor informații privind unii pacienți dintr-una din cele două baze de date, aceasta va fi completată cu informațiile din baza de date parteneră.
- În primul trimestru al anului, rapoartele extrase din bazele de date pentru anul precedent vor fi de asemenea confruntate, iar toate diferențele vor fi identificate și cauzele lor remediate.
- Rezultatele agreeate de către ambele Comisii de specialitate vor fi publicate pe website-urile comisiilor și în revistele de specialitate și vor constitui baza calculării indicatorilor recomandați de OMS pentru monitorizarea și evaluarea activităților TB/HIV.

3 Managementul infecției tuberculoase latente (ITBL) la persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA

3.1 Diagnosticarea ITBL

Infecția HIV este unul dintre cei mai importanți factori de risc cunoscuți ai reactivării tuberculozei latente. Riscul de progresie a ITBL la boală TB este de 7- 10% *în fiecare an* pentru persoanele infectate HIV și cu ITBL în absența ARV, în timp ce persoanele cu ITBL și HIV negativ au un risc de boală TB de 10% pe parcursul vieții.

Adulții infectați cu HIV trebuie investigați pentru TB cu un algoritm clinic. Cei care nu au nici un simptom ca: tuse, febră, scădere în greutate sau transpirații nocturne nu este probabil să aibă TB și trebuie să fie testați pentru ITBL. Cei care au cel puțin un simptom trebuie investigați pentru posibilitatea existenței TB sau a altei infecții.

Copiii infectați cu HIV care au oricare din următoarele simptome: absența creșterii în greutate, febră, tuse sau contact cu TB, ar putea avea TB și trebuie investigați pentru TB sau altă boală. Dacă evaluarea infirmă TB, acestor copii trebuie să li se ofere terapie preventivă cu izoniazidă (TPI) .

Testele pentru diagnosticarea ITBL sunt testul cutanat la tuberculină (TCT) și testele de detectare a interferonului gama (IGRA).

TCT este utilizat ca instrument de screening (în scop diagnostic și epidemiologic) pentru depistarea infecției cu *M. tuberculosis*; singurul test acceptat este IDR la tuberculină prin tehnica Mantoux, produsul biologic utilizat fiind derivatul proteic purificat (PPD) – tuberculina (Anexa nr. 3).

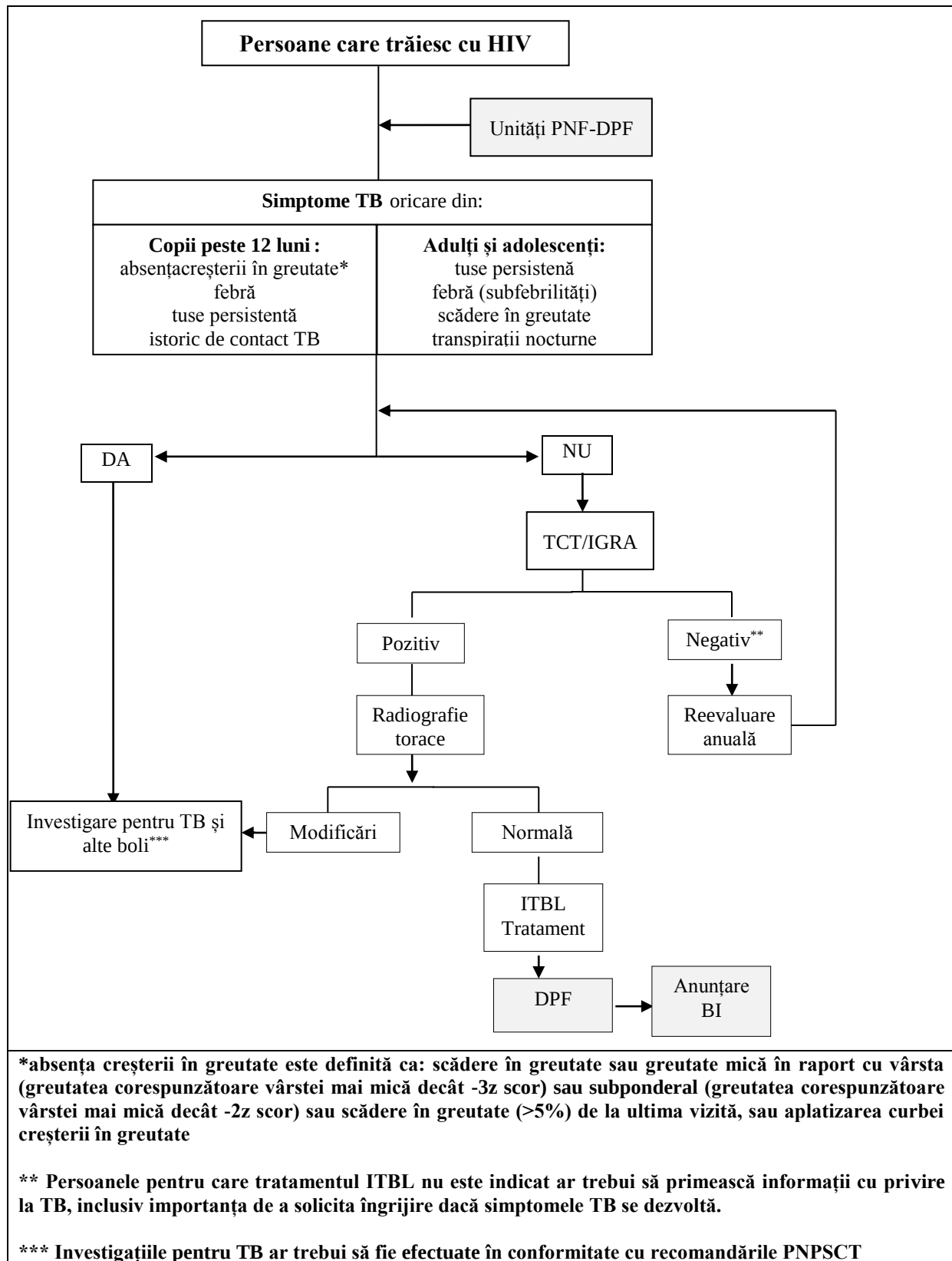
TCT la persoanele infectate HIV este considerat pozitiv dacă diametrul indurației este $\geq 5\text{mm}$.

Testele IGRA au aceleași recomandări și semnificație ca și TCT, dar permit excluderea rezultatelor tuberculinice fals pozitive postvaccinale BCG și a micobacteriilor non-tuberculoase (NTM); investigația nu se efectuează de rutină.

PNPSCT recomandă utilizarea unui algoritm de screening al ITBL bazat pe simptome clinice, radiografie toracică și TCT ca test uzual (în funcție de posibilitățile financiare se poate utiliza și IGRA) pentru diagnosticul ITBL la persoanele care trăiesc cu infecție HIV, inclusiv la copii HIV pozitiv (figura 1).

Testarea anuală ar trebui luată în considerare pentru persoanele infectate HIV care au avut inițial TCT negativ și care sunt sau rămân în categoria "risc ridicat" de expunere la MT (contacti ai bolnavilor TB, persoane private de libertate, persoane fără domiciliu, utilizatori de droguri injectabile, imigranți, persoane cu diabet); de asemenea, copiii infectați HIV ar trebui testați TCT anual, începând de la vârsta de 12 luni.

Figura 1 Algoritm pentru diagnostic ITBL la persoanele care trăiesc cu HIV



3.2 Tratamentul ITBL

TPI este o intervenție importantă pentru prevenirea și reducerea riscului de TB activă la PIHIV. TPI ar trebui să se acorde PIHIV și care prezintă ITBL indiferent de gradul de imunosupresie.

Nu există dovezi că TPI crește riscul dezvoltării rezistenței la izoniazidă, de asemenea TPI este sigură și la persoanele care au primit/primesc ART.

Contraindicațiile tratamentului ITBL includ:

- ✓ copilul peste 12 luni cu hepatită activă (acută sau cronică) și simptome de neuropatie periferică;
- ✓ adolescentul și adultul cu consum regulat de alcool, hepatită activă (acută sau cronică) și simptome de neuropatie periferică.

Conform PNPSCT, în acord cu recomandările OMS, pentru PIHIV, în funcție de vârstă, TPI se administrează astfel:

- *Adulți și adolescenți*, care au TCT pozitiv și care nu este probabil să aibă TB activă - Isoniazidă (H), 5 mg/Kgc/zi, administrată zilnic timp de 6 luni (maxim 300 mg/zi). TPI trebuie considerată indiferent de gradul de imunosupresie și, de asemenea, pacienților cu ART.
- *Copii cu vârsta de peste 12 luni* și care este improbabil să aibă TB activă pe baza screeningului de simptome și care nu au contact cu caz de TB - Isoniazidă (H), 10 mg/kgc/zi, administrată zilnic timp de 9 luni (10 mg/Kgc/zi, maxim 300 mg/zi).

4 Controlul infecției TB în secțiile în care se tratează PIHIV

Măsuri de control al infecțiilor ar trebui să fie o prioritate pentru a reduce transmiterea TB în toate unitățile care oferă îngrijiri de sănătate.

Măsurile de prevenire a transmiterii TB urmăresc limitarea transmiterii bolii de la surse cu potențial de contagiozitate (pacienți cu examen microscopic pozitiv, ce elimină aerosoli care conțin particule infectante) la persoanele care inhalează aerul contaminat cu aerosolii infectanți.

Cea mai eficientă metodă de control al transmiterii nozocomiale a TB este reprezentată de diagnosticul precoce și tratamentul prompt și eficient al cazurilor de TB la pacienții internați.

În fiecare unitate sanitară și specific pentru fiecare departament trebuie evaluat *riscul de transmitere a TB*; acesta este dat de prezența surselor și de procedurile efectuate în zona respectivă. În funcție de gradul de risc, se stabilesc măsurile de control al transmiterii TB ce vor fi aplicate, acestea fiind prevăzute într-un *plan de control al transmiterii TB în unitate*.

Plan de control al transmiterii TB cuprinde un set de activități manageriale, administrative și măsuri de control al mediului precum și măsuri de protecție individuală (Anexa nr. 4):

- *activități manageriale* sunt utilizate de către conducerea unității
 - identificarea și nominalizarea unei persoane responsabile cu controlul transmiterii TB în unitate/departament
 - evaluarea riscului de transmitere a TB în unitate și separat pentru fiecare departament
 - reorganizarea sau amenajarea (dacă este cazul) a spațiilor, circuitelor epidemiologice în funcție de riscul de transmitere a TB
 - monitorizarea și evaluarea activității de control al transmiterii infecției TB
- *activități administrative*
 - triajul pacienților
 - stabilirea circuitului pacienților contagioși în unitate/departament
 - scurtarea timpului pentru diagnostic
 - educația pacienților și a vizitatorilor
 - recoltarea corespunzătoare a probelor biologice
 - izolarea pacienților contagioși
 - încurajarea pacienților să cunoască statusul HIV
- *măsuri de control al mediului* numite uneori și “ingineresti” au drept scop reducerea concentrației de particule infectante din aer:
 - ventilație naturală
 - ventilație mecanică cu presiune negativă
 - radiația UV
- *protecția respiratorie* se aplică întotdeauna în spitalele în care sunt îngrijiți pacienți cu TB
 - măști respiratorii pentru personal medical, vizitatori
 - măști chirurgicale pentru pacienți.

Clasificarea riscului de transmitere a TB pentru fiecare zonă și procedură se face în funcție de **probabilitatea de a întâlni sau de a se produce aerosoli infectanți ce conțin *M. tuberculosis* în zonă** sau în timpul procedurii respective. Gradul de risc depinde și de măsurile de control a transmiterii TB deja

institute. Conform PNPSCT, riscul de îmbolnăvire prin TB se clasifică în următoarele categorii (Anexa nr.5):

Risc scăzut (verde): o zonă sau o procedură dintr-o unitate sanitară cu probabilitate scăzută de expunere a personalului, vizitatorilor sau pacienților deserviți la suspecți sau pacienți cu TB contagioasă sau probe de la astfel de pacienți. Riscul în aceste zone este expunerea întâmplătoare și foarte rară a unui angajat, pacient sau vizitator la TB.

Risc mediu (galben): o zonă sau o procedură din unitatea sanitară cu probabilitate medie de expunere a personalului, vizitatorilor, pacienților la suspecți sau pacienți cu TB sau la nucleii infectanți ce conțin *M. tuberculosis* proveniți de la pacienți sau probe de la pacienți cu TB contagioasă.

Cazurile de TB sau procedurile cu risc mediu apar în aceste unități pe durate scurte de timp sau mai degrabă accidental.

Risc înalt (portocaliu): o zonă sau o procedură din unitatea sanitară cu mare probabilitate de a expune personalul la suspecți sau pacienți cu TB contagioasă sau la aerosoli infectanți produși de pacienții cu TB sau produse biologice de la aceștia. Zonele sau procedurile cu risc înalt sunt acelea unde poate fi întâlnit pacientul cu TB sau unde acesta este supus unor proceduri cu risc înalt. În aceste locații se pot întâlni suspecți sau pacienți cu TB MDR sau XDR.

Risc foarte înalt (roșu): o zonă sau o procedură din unitatea sanitară cu o foarte mare probabilitate de expunere a personalului la suspecți sau pacienți cu TB sau la aerosoli infectanți de la pacienți cu TB contagioasă sau la probe biologice ale acestora. Zonele cu risc foarte înalt sunt acelea unde se găsesc mulți suspecți de TB contagioasă (nedetecțati) sau unde pacienți cu TB sunt prezenți sau supuși unor proceduri cu risc înalt. În aceste locuri putem întâlni un mare număr de suspecți și pacienți cu TB MDR sau XDR.

Trebuie avut în vedere că această clasificare este orientativă și se bazează numai pe probabilitatea de a întâlni surse de infecție într-o unitate sanitară; riscul poate însă varia după implementarea diferitelor intervenții; de exemplu, riscul într-un serviciu de tratament a tuberculozei MDR, care obișnuit este clasificat drept foarte înalt, poate scădea într-o categorie inferioară în cazul aplicării măsurilor de control al transmiterii infecției TB (administrative, ventilație, radiație UV).

Există și evaluări ale nivelului riscului ce au la bază criterii cantitative; PNPSCT recomandă evaluarea riscului într-o unitate spitalicească în funcție de numărul de pacienți cu TB ce pot fi întâlniți în acea unitate, de exemplu:

- Pentru o unitate sanitară cu mai mult de 200 paturi în care au fost mai puțin de 6 pacienți cu TB în anul precedent, riscul este considerat scăzut; dacă numărul de pacienți a fost mai mare de 6, unitatea va fi clasificată cu risc mediu.
- Pentru o unitate sanitară cu mai puțin de 200 paturi în care în anul precedent au fost mai puțin de 3 pacienți, riscul este considerat scăzut; dacă numărul pacienților a depășit 3, unitatea este considerată cu risc mediu.
- Pentru un serviciu ambulatoriu, o unitate cu profil medico-social sau domiciliu familial, un număr mai mic de 3 pacienți cu TB în unitate în anul precedent clasifică unitatea ca având un risc scăzut; un număr mai mare de 3 pacienți o clasifică drept unitate cu risc mediu.
- Dovedirea transmiterii TB în unitate sau apariția unui caz la personal o clasează la “risc potențial de transmitere a TB”.

5 Diagnosticul TB la PIHIV și al HIV la pacienți cu TB sau suspecți de TB

Toate PIHIV trebuie evaluate pentru TB la vizita inițială și la vizitele de monitorizare a infecției HIV. Testarea HIV, de asemenea, ar trebui efectuată la toate persoanele cu TB. Cele mai importante motive pentru care trebuie făcute aceste lucruri sunt următoarele:

- PIHIV sunt la risc mai mare pentru a dezvolta TB activă;
- TB poate fi un semn indicator al infecției HIV avansată;
- TB este una dintre cele mai importante cauze de deces în rândul persoanelor HIV pozitive;
- TB influențează progresia clinică a infecției HIV și tratamentul acesteia.

Probabilitatea de a obține un test HIV pozitiv este mai mare în rândul persoanelor cu TB, în special la grupurile populaționale cu "risc ridicat" (contacti ai bolnavilor TB, persoane private de libertate, persoane fără domiciliu, utilizatori de droguri injectabile, irnigranți, persoane cu diabet).

5.1. Diagnosticul TB la PIHIV

TB activă poate apărea în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de stadiu:

- *în stadiile incipiente ale infecției HIV* când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, *TBP* se manifestă în cele mai multe cazuri prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, cu prezența cavernelor, fără adenopatie semnificativă sau revărsat pleural.
- *în stadiile avansate ale infecției HIV*, este mai frecvent un aspect de tip *TB primară*, cu infiltrate interstițiale difuze, adenopatii intratoracice sau aspect de *miliară*, *prezența* cavităților este rară, revărsate pleurale - aspect de *TBEP*. La persoanele sever imunodeprimite poate exista TBP cu aspect radiologic normal. TBEP este frecventă, asociată sau nu cu TBP

Aspectele clinice ale TB, la PIHIV, sunt strâns legate de deficitul imun, pe măsură ce scade nivelul limfocitelor CD4+, aspectele se modifică de la forme tipice localizate, la forme atipice diseminate.

Diagnosticul TB la PIHIV este principalul obiectiv în reducerea morbidității și mortalității în rândul acestei populații.

PIHIV ar trebui să fie testate pentru TB la fiecare vizită la o unitate sanitară.

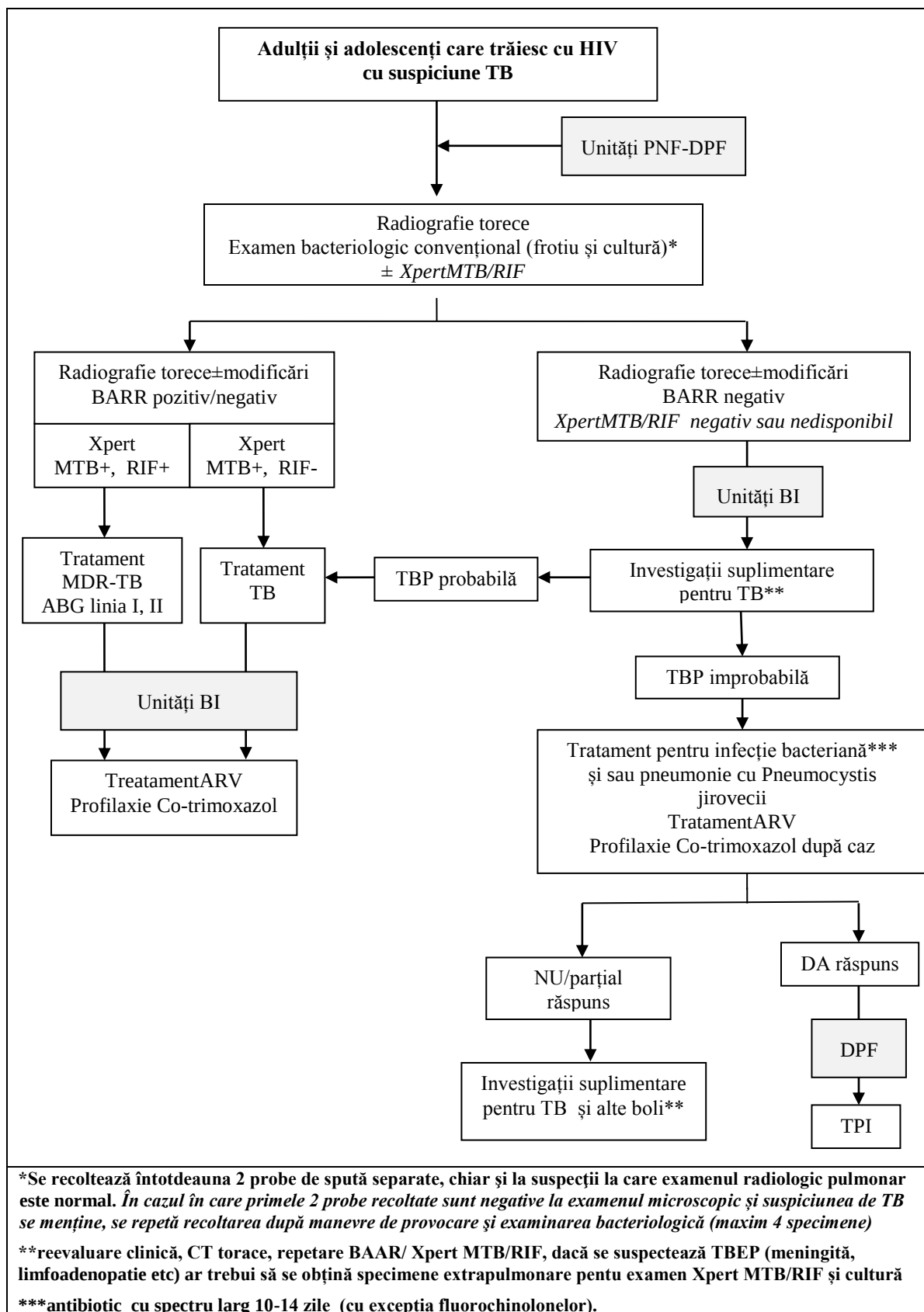
5.1.1. Diagnosticul TBP la adulții și adolescenții care trăiesc cu HIV

Screening-ul pentru TBP ar trebui să înceapă în primul rând de la investigarea prezenței următoarelor patru simptome:

- tuse persistentă
- febră (subfebrilități)
- scădere în greutate
- transpirații nocturne

prezența unuia sau mai multora din aceste simptome impune aplicarea algoritmului de diagnostic pentru tuberculoză pulmonară (figura 2).

Figura 2 Algoritm pentru diagnosticul TBP la adulții/adolescenții care trăiesc cu HIV



TBP la PIHIV prezintă aspecte clinic-radiologice diferite în funcție de stadiul deficitului imun (tabel 1):

- **în stadiul precoce al deficitului imun**, când numărul de limfocite $CD4^+$ este mai mare de $200/mm^3$, semnele clinice și radiologice ale TBP sunt similare cu cele ale pacienților fără infecție HIV, predominând cazurile cu frotiu pozitiv (75-80%).
- **în stadiul avansat al deficitului imun**, când numărul de limfocite $CD4^+$ este mai mic de $200/mm^3$, apar alte simptome și TBP prezintă forme atipice, precum TB miliară, fără leziuni cavitare, asociată unei adenopatii mediastinale și/sau pleurezii.

Tabel 1 Manifestări clinico-radiologice-bacteriologice la pacienții TB/HIV

Manifestări	Deficit imun	
	Stadiu precoce ($>200CD4/mm^3$)	Stadiu avansat ($<200CD4/mm^3$)
Clinice	Tuberculoză pulmonară	Tuberculoză pulmonară severă
Radiologice	Afectare lobi superiori Cavități	Afectare interstițială, miliară, adenopatii, pleurezie Absența cavităților
Bacteriologice	Frotiu frecvent pozitiv	Frotiu frecvent negativ

Confirmarea diagnosticului de TB la PIHIV și inițierea tratamentului se fac de către medicul pneumolog în colaborare cu medicul infecționist

5.1.2. Diagnosticul TBP la copiii care trăiesc cu HIV

Sursa de transmitere a TB la copil este de obicei adultul (adesea un membru al familie) cu TBP frotiu-pozitiv. Suspiciunea de TB la copil ar trebui să ducă la investigații ale mamei pentru TBP. TB la copii este în principal cauza unor disfuncționalități în controlul TB la adulți. Un program bun de control al TB este cel mai bun mod de a preveni TB la copii.

Copiii care trăiesc cu HIV au un risc crescut de expunere la TB, infecției, progresie a bolii și morbiditate/mortalitate legate de TB, acest risc fiind influențat de gradul de supresie imună.

Abordarea diagnostică a TBP la copiii care trăiesc cu HIV este în esență aceeași ca pentru copii neinfecțați HIV. Confirmarea bacteriologică a TBP la copii fiind dificilă, diagnosticul de cele mai multe ori este de excludere și se bazează pe coroborarea mai multor elemente sugestive și numai într-un număr redus de cazuri pe date microbiologice (tabel 2).

Copii care trăiesc cu HIV și care prezintă oricare din următoarele simptome: absența creșterii în greutate, febră, tuse persistentă sau istoric de contact TB, ar putea avea TB și ar trebui evaluați în acest sens.

Tabel 2 Abordarea diagnostică a TBP la copiii care trăiesc cu HIV

1. Istoric de contact TB cu un adult sau un copil mai mare cu TBP cu frotiu pozitiv De cele mai multe ori sursa de infecție este mama copilului, sau persoana care petrece cel mai mult timp cu copilul (de reținut: contactul cu sursa poate fi în urmă cu 6 luni până la 2 ani).
2. Semne clinice <i>Febră</i> <i>Tuse persistentă</i> <i>Apetit diminuat/anorexie</i> <i>Pierdere în greutate/absența creșterii în greutate*</i> *Absența creșterii în greutate este definită ca: scădere în greutate sau greutate mică în raport cu vârsta (greutatea corespunzătoare vârstei mai mică decât -3z scor) sau subponderal (greutatea corespunzătoare vârstei mai mică decât -2z scor) sau scădere în greutate (>5%) de la ultima vizită, sau aplatizarea curbei creșterii în greutate. Nu există caracteristici specifice ale examenului clinic, care pot confirma că boala prezentă se datorează TBP. Simptomele respiratorii și bolile pulmonare sunt extrem de frecvente în copilărie, în special la vârsta < 5ani. În cele mai multe cazuri de suspiciune de TBP, copilul a fost tratat cu antibiotic cu spectru larg, fără răspuns clinic.
3. Test cutanat la tuberculină <i>TCT pozitiv $\geq 5mm$</i> <i>TCT semnificativ - salt sau viraj tuberculinic</i> Un test negativ nu exclude TB
4. Radiografie torace <i>Aspecte sugestive:</i> imagini de tipul opacifiere persistentă cu extindere hilară și aspect nodular. O radiografie toracică normală poate fi utilă pentru a exclude TBP sau TB miliară la un copil cu simptome sugestive. Copilul care a prezentat tuse persistentă și a primit o cură de antibiotice cu spectru larg ar trebui să repete radiografia toracică după o lună.
5. Confirmare bacteriologică ori de câte ori este posibil Produsele recoltate pentru diagnosticul TBP la copil pot fi: sputa expectorată spontan, sputa indusă, aspiratul gastric și aspiratul bronșic. Se recoltează întotdeauna 2 probe de produs separate, chiar și la suspiecții la care examenul radiologic pulmonar este normal. <i>În cazul în care primele 2 probe recoltate sunt negative la examenul microscopic și suspiciunea de TB se menține, se repetă recoltarea și examinarea bacteriologică (maxim 4 specimene).</i> <i>Xpert MTB / RIF poate fi utilizat, mai degrabă decât examenul bacteriologic convențional (microscopie și cultură convențională), ca test inițial în diagnosticul TB la copii.</i>

5.1.3. Diagnosticul TBEP la copiii și adulții care trăiesc cu HIV

Abordarea diagnosticului de TBEP la copii este similară cu cea la adulți și necesită investigații speciale de diagnostic.

TBEP poate apărea la orice vârstă, copiii mici și adulții HIV pozitivi sunt deosebit de sensibili, astfel că până la 25% din cazurile de TB la această categorie de pacienți pot fi TBEP. Copiii cu vârsta < 2 ani sunt la risc de a dezvolta boală TB diseminată de tip miliară sau meningită.

Pacienții de obicei prezintă simptome generale (febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate) și caracteristici legate de organul afectat, care sunt similare la adulți și copii.

Diagnosticul de TBEP este adesea dificil și de cele mai multe ori este un diagnostic prezumtiv sau de excludere. Gradul de certitudine al diagnosticului depinde de disponibilitatea instrumentelor de diagnostic.

Cele mai comune forme de TBEP asociate cu infecția HIV sunt: limfadenopatiile, meningita, miliara, revărsatul pleural, pericardita și peritonita (tabel 3). Mulți pacienți cu TBEP și infecție HIV au asociată TBP sau prezintă tuberculoză diseminată, de aceea trebuie investigați și pentru forma pulmonară de TB (radiografie toracică și examen bacteriologic din spută).

Alte forme de TBEP sunt mai puțin frecvente; nu sunt informații dacă apar mai frecvent la PIHIV față de cele HIV negative.

Tabel 3 Forme comune de TBEP la PIHIV. Abordare diagnostică

Formă TBEP	Caracteristici clinice	Abordare practică a diagnosticului
TB ganglionară periferică (în special cervicală)	Adenopatie nedureroasă localizată (mai frecvent la nivelul ganglionilor laterocervicali și supraclaviculari), de consistență elastică sau fermă, de obicei neaderentă de țesuturile adiacente. Evoluția este nedureroasă, cu apariția fluctuenței și ulterior fistulizare cu eliminare de cazeum. Rareori se însoțește de manifestări generale	Radiografie torace (pentru a exclude localizarea pulmonară) Biopsie ganglionilor limfatici sau aspiratie cu ac fin (vezi tabel 4)
Meningita TB (vezi Anexa nr.6)	<i>Semne generale</i> (febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate) <i>Caracteristici clinice de meningită cronică:</i> -debut progresiv cu cefalee și tulburări de conștiență, -adeseori examinarea relevă redoare de ceafă și semn Kernig pozitiv, -fotofobie, convulsii, paralizii nervi cranieni, paralizii ale membrelor	Puncție lombară CT cerebral (dacă este disponibil) Radiografie toracică (pentru a exclude localizarea pulmonară)
TB miliară	<i>Simptome generale</i> (febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate) prezente mai frecvent decât simptome respiratorii	Radiografie toracică Examen spută și puncție lombară

Formă TBEP	Caracteristici clinice	Abordare practică a diagnosticului
	De multe ori simptomatologia clinică marcată de o <i>febră de origine necunoscută</i> Hepatosplenomegalie Tuberculi coroidieni (identificați fluoroscopic)	(pentru a testa dacă nu există diseminarea bolii)
Pleurezie TB	<i>Durere cu caracter pleural (junghi)</i> inițial puternică ce are tendința la diminuare odată cu acumularea lichidului <i>Febră</i> <i>Tuse</i> în general uscată, se exacerbează adesea cu modificarea poziției bolnavului <i>Dispnee cu polipnee</i> în relație directă cu volumul revărsatului pleural	Radiografie torace Puncție pleurală±biopsie
Pericardită TB	<i>Simptomatologia sugestivă</i> reprezentată de semne de pericardită uscată, exudativă sau constrictivă <i>Coexistența altor focare de TB în organism</i> (exemplu TBP) În populația cu prevalență mare a coinfecției TB/HIV, TB este cea mai probabilă cauză a pericarditei chiar dacă nu există confirmarea bacteriologică sau histologică.	ECG Ecocardiografie Radiografie torace Puncție pericardică
TB abdominală (peritoneală)	<i>Semne generale</i> (febră, transpirații nocturne, pierdere în greutate) <i>Simptomatologie abdominală</i> <i>Ascită</i> Triada: <i>ascită + febră + TCT pozitiv</i> , poate sugera ca probabilă etiologia tuberculoasă a ascitei.	Ecografie abdominală CT abdominal (dacă este posibil) Puncție abdominală
Notă: - Toate fluidele recoltate (LCR, lichid pleural, pericardic, lichid de ascită) vor fi analizate și biochimic și citologic. - Toate produsele patologice recoltate vor fi examine bacteriologic pentru TB prin metoda convențională (frotiu și cultură) și în funcție de dotarea laboratorului prin XpertMTB/RIF - În funcție de localizarea bolii se va efectua și examen histopatologic		

Tabel 4 Algoritm de investigație a limfadenopatiei la PIHIV (în caz de caracteristici ale ganglionilor limfatici altele decât LPG*)

Procedură	Test	Rezultat	Diagnostic
Aspirație cu ac fin a ganglionului limfatic	aspect macroscopic aspirat	caseum	TB
	frotiu BAAR din aspirat	BAAR pozitiv	TB
	spută pentru citologie	celule maligne, limfom, carcinom	malignitate
dacă nu s-a stabilit diagnosticul în urma aspiratului:			
Biopsie ganglion limfatic	aspect macroscopic piesă de biopsie	caseum	TB
	frotiu BAAR din piesă biopsie	BAAR pozitiv	TB
	cultură TB din piesă biopsie	cultură TB pozitivă	TB
	examen histologic	granulom și BAAR granulom fără BAAR	TB –
		celule maligne	malignitate
Aspectul histologic al ganglionilor limfatici în TB ganglionară la pacienții HIV pozitivi depinde de gradul de imunosupresie și se prezintă astfel:			
• <i>imunosupresie redusă</i>: ganglioni limfatici cu leziuni cazeificate cu sau fără BAAR • <i>imunosupresie severă</i>: ganglioni limfatici cu reacție celulară redusă cu mulți BAAR.			
*LPG-limfadenopatie generalizată caracteristică infecției HIV			

Confirmarea diagnosticului de TBEP se face de către medicul specialist de organ sau infecționist iar inițierea tratamentului se face de către medicul pneumolog în colaborare cu medicul infecționist dacă pacientul este internat în serviciul de boli infecțioase.

Definițiile de caz - TBP/TBEP, notificarea, înregistrarea și raportarea vezi Anexa nr.7.

5.2. Diagnosticul infecției HIV la pacienți cu TB sau suspectați a avea TB

Propunerea testării pentru infecția HIV ar trebui să fie făcută de rutină în serviciile în care sunt investigați/tratați pacienți care au TB activă sau sunt suspectați a avea TB. Pacientului trebuie să i se explice motivele pentru care se propune testarea HIV și importanța cunoașterii acestui rezultat pentru un corect management al bolii.

Testarea HIV a acestor pacienți se efectuează conform legislației în vigoare (consiliere pre și post-testare Anexa nr. 8)

Pacientul are dreptul să refuze testarea HIV, iar în această situație se consemnează refuzul pacientului.

Evaluarea inițială include (figura 3):

- Consilierea pre-test HIV

- Testarea serologică (ELISA și/sau test rapid, urmate în cazul unui rezultat pozitiv sau indeterminat de test de confirmare Western Blot)
- Consiliere post-test

Recoltarea probelor, diagnosticul și confirmarea infecției HIV:

În județe:

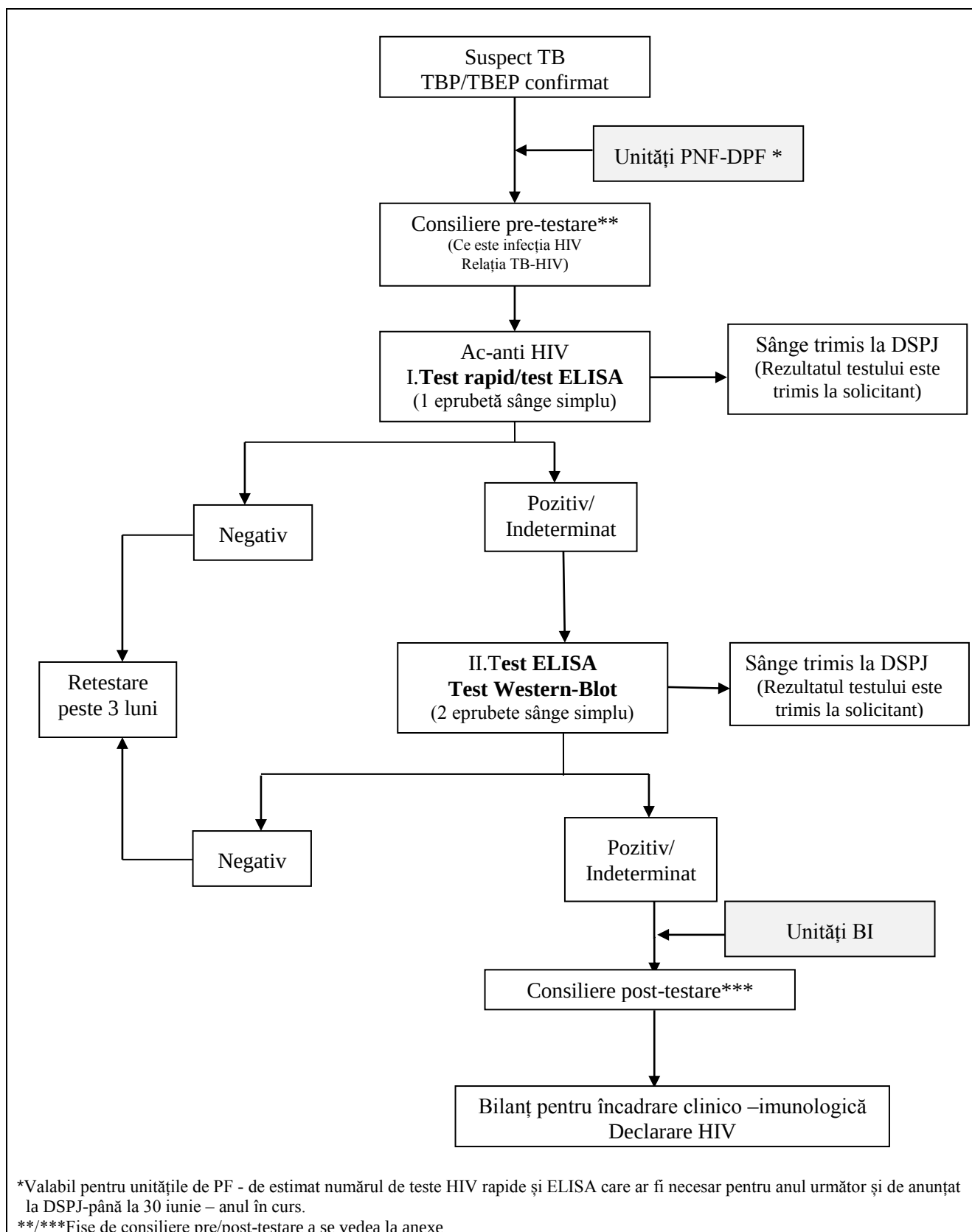
- Recoltarea pentru primul test ELISA se va efectua în spitalele/secțiile de PF/boli infecțioase/alte spitale unde este internat pacientul, iar probele de de sânge vor fi transportate și testate la laboratoarele pentru testare HIV de pe lângă Direcțiile de Sănătate Publică Județene (DSPJ) sau în laboratoarele spitalelor unde au fost recoltate, dacă laboratoarele au dotarea corespunzătoare.
- Rezultatele primului test vor fi comunicate medicului care acordă asistență medicală de specialitate pacientului testat, cu respectarea confidențialității și în timpul cel mai scurt posibil.
- *În cazul unui test HIV pozitiv:*
 - pacientului cu TB sau suspect de TB internat și având un prim test HIV pozitiv i se vor recolta 2 eprubete cu sânge simplu (eprubete cu dop roșu), care vor fi trimise la DSPJ. O eprubetă va fi utilizată pentru test HIV ELISA. Dacă rezultatul la această determinare este pozitiv, cea de-a doua eprubetă va fi trimisă direct de către DSPJ la Institutul Cantacuzino pentru test de confirmare Western-Blot. Pacientul nu se va externa înainte de clarificarea statusului HIV.
 - pacientul suspect TB cu frotiu negativ, care nu necesită internare în rețeaua TB, se va îndruma către spitalul/secția de boli infecțioase local pentru evaluare clinică și confirmarea statusului HIV, conform protocolului de supraveghere și monitorizare a infecției HIV.

În București:

- Probele de de sânge vor fi recoltate în spitalele/secțiile de PF și vor fi transportate pentru testare HIV în laboratoarele din Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale "Victor Babeș" (SBITVB) (pentru secțiile de pneumologie din acest spital), respectiv din Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș" (INBIMB), pentru Institutul de Pneumologie "Marius Nasta" și Spitalul "Sf. Ștefan" sau în laboratoarele spitalelor unde au fost recoltate, dacă laboratoarele au dotarea corespunzătoare.
- Laboratoarele din SBITVB și din INBIMB vor efectua cel de-al doilea test ELISA în cazul unui test pozitiv, iar confirmarea prin testul Western Blot va fi efectuată de către laboratorul de referință INBIMB și SBITVB. Confirmarea infecției HIV se poate face și prin viremie HIV (ARN-HIV).
- Rezultatele testelor HIV vor fi comunicate medicului care a solicitat testarea.
- Se va asigura comunicarea rezultatelor pacientului și consilierea post-testare, atât după primul test pozitiv, cât și după confirmarea prin Western Blot, de către personalul medical în grija căruia se află pacientul la momentul respectiv.
- Pacientul depistat HIV pozitiv va confirma în scris că a fost informat că este infectat cu HIV și că a beneficiat de consilierea post-testare.

Trebuie subliniat faptul că durata până la instituirea tratamentului ARV trebuie să fie cât mai scurtă (2-4 săptămâni în funcție de localizarea TB, vezi capitol 9), așa încât este importantă asigurarea unui diagnostic al infecției HIV cât mai rapid.

Figura 3 Testare HIV la persoana cu TB suspect/confirmat și confirmarea diagnosticului de infecție cu HIV



6 Tratamentul

6.1 Tratamentul TB pentru PIHIV

Tratamentul TB la PIHIV este o prioritate și ar trebui să înceapă cât mai curând după ce TB activă a fost diagnosticată; tratarea promptă a TB va reduce mortalitatea legată de TB și riscul de transmitere a bolii.

Tratament anti TB pentru PIHIV, indiferent de localizarea bolii trebuie instituit de medicul infecționist în colaborare cu medicul pneumolog

Regimurile terapeutice în funcție de forma de TB, recomandate la pacienții TB/HIV (copii și adulți) sunt regimurile standard ale PNPSCT (tabel 5), cu administrare zilnică pe toată durata tratamentului (faza intensivă și faza de continuare). Medicamentele anti TB de linia I-a sunt redate în Anexa nr. 9. Pentru fiecare pacient cu TB DS care începe un tratament se completează „Fișa de tratament” (Anexa nr. 10).

Tabel 5 Categorii de tratament în funcție de forma de TB la pacienții cu TB/HIV

Regimul/ Categorie	Forma de TB	Asocierea de medicamente	
		Faza de atac 7/7 (zilnic)	Faza de continuare 7/7 (zilnic)
I	• TBP caz nou • TBEP caz nou	2 HRZE sau 2 HRZS (se va administra la forme severe TBP și TBEP) Obs: la cazurile cu frotiu pozitiv la T₂: 3 HRZE(S)	4 HR 3 HR Obs: faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 8-12 luni*
II	• TBP / TBP la retratament - <i>recidive</i> la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistență; - <i>eșec</i> al tratamentului inițial; - <i>tratament după abandon</i> la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistență.	2 HRZSE + 1 HRZE Obs: sunt necesare antibiografe fiabile preterapeutic și la cazurile încă pozitive la T₃	5 HRE Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungește până la o durată totală a tratamentului de 12 luni*
Individualizat	• <i>Reacții adverse severe la medicamente de linia I-a</i> • <i>Mono-/polirezistențe</i>	<i>Pentru această categorie sunt recomandate regimuri individualizate (vezi Anexa nr. 9)</i>	

Notă: Cifra plasată înaintea fazei reprezintă durata acesteia în luni

*Prelungirea fazei de continuare peste 4 luni pentru regimul I/5 luni pentru regimul II nu se vor interpreta ca regim individualizat. Durata tratamentului pentru formele grave diseminate, hematogene (meningite, miliare) se prelungește la 10-12 luni.

Este obligatorie administrarea tratamentului sub directă observație pe toată durata acestuia!

Recomandările de utilizare a glucocorticoizilor în coinfecția TB/HIV: Glucocorticoizii sunt substanțe imunodepresive și pot crește riscul asocierii infecțiilor oportuniste la pacienții cu TB infectați HIV. Cu toate acestea, utilizarea lor în cazurile descrise în tabelul nr. 6 este oportună cu un efect pozitiv asupra evoluției TB, chiar și în cazul coinfecției HIV.

Tabel 6 Indicațiile de utilizare a glucocorticoizilor și dozele la pacienții TB/HIV

Indicații de utilizare a glucocorticoizilor	DOZE DE PREDNISOLON/PREDNISON:	
	Adulți	Copii
Meningita TB	60 mg/zi 4 săptămâni, cu reducerea ulterioară treptată a dozei în decurs de câteva săptămâni.	1-2 mg la kg corp/zi 4 săptămâni, cu reducerea ulterioară treptată a dozei în decurs de câteva săptămâni.
Pericardita TB	60 mg/zi 4 săptămâni, apoi 30 mg/zi încă 4 săptămâni, cu reducerea ulterioară treptată a dozei în decurs de câteva săptămâni.	1-2 mg la kg corp/zi 4 săptămâni, apoi 0,5-1 mg la kg corp/zi încă 4 săptămâni, cu reducerea ulterioară treptată a dozei în decurs de câteva săptămâni.

6.2. Tratamentul TB MDR/XDR pentru PIHIV

Tratamentul TB MDR/XDR are importanță practică deosebită din cauza costurilor mari pe care le implică și dificultăților provocate de durata prelungită, cu medicamente greu de tolerat.

Toate cazurile de TB MDR/XDR indiferent de statusul HIV trebuie discutate în Comisia MDR, care funcționează în cele două centre de excelență de la București și Bisericanii.

Se recomandă internarea tuturor pacienților pozitivi în unități spitalicești de profil. Centrele specializate de tratament al TB chimioresistente trebuie valorificate pentru tratamentul unui număr cât mai mare de pacienți în faza intensivă.

Se recomandă ca pacienții să rămână spitalizați cel puțin până la negativarea microscopică a sputei, de preferat până la conversia în cultură (minim 2 culturi consecutive negative).

Pentru pacienții la care Comisiile Centrelor MDR nu identifică resurse terapeutice se impune luarea tuturor măsurilor necesare izolării cazurilor în scopul limitării transmiterii infecției, la domiciliu sau în unități spitalicești corespunzătoare.

Stabilirea regimului de tratament pentru TB MDR/XDR se bazează pe ABG efectuată pentru medicamentele de linia I și a II-a într-un LNR.

În tratamentul TB MDR/XDR la pacienții cu sau fără infecție HIV se utilizează grupurile de medicamente redate în Anexele nr. 11 a și 11 b.

Pentru fiecare pacient cu TB MDR/XDR care începe un tratament se completează „Fișa de tratament” pentru cazul cu TB MDR/XDR și „Fișa de monitorizare a evoluției sub tratament” a pacientului cu TB MDR/XDR (Anexa nr. 12).

Schema terapeutică în cazul TB MDR/XDR la pacienții cu/fără infecție HIV se structurează astfel:

- **Faza intensivă** - definită prin *utilizarea preparatului injectabil*, în această fază se folosesc 4 medicamente considerate a fi eficiente plus Z.
 - durata fazei intensive va fi de 8 luni de la negativarea culturii
 - schema va cuprinde medicamentele din grupul 1-5 în ordine ierarhică bazată pe eficiență:
 - se va utiliza orice medicament de linia I-a la care sensibilitatea este păstrată (Z, E)
 - se utilizează un preparat injectabil: AK, K sau CM; *NU se utilizează Streptomicina chiar dacă antibiograma arată sensibilitate, din cauza riscului crescut de rezistență*
 - se va utiliza o fluorochinolonă de preferat de generație recentă (Ofloxacină, Levofloxacină, Moxifloxacină). *NU se va utiliza Ciprofloxacină!*
 - se vor utiliza medicamente din grupul 4 pentru a completa până la 4 medicamente active, în ordine: Etionamida/Protonamida - Cicloserina, sau PAS dacă Cicloserina nu poate fi folosită;
 - pentru regimurile care au mai puțin de 4 medicamente active, luați în considerare 1-2 medicamente din grupul 5 (Linezolid, Amoxicilina/Clavulanat, Imipenem, Claritromicina, Tiacetazonă, Bedaquilina, Clofazimina, Isoniazida în doze înalte). Regimurile, în funcție de eficacitate, pot conține 5-7 medicamente.
- **Faza de continuare** - se administrează pe cale orală 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată.
 - Durata fazei de continuare este de 18 luni după conversia în cultură.
 - *Conversia culturii* se înregistrează în momentul în care pacientul, inițial pozitiv în cultură, după începerea tratamentului pentru TB MDR/XDR, are 2 controale succesive (efectuate la interval de minimum 30 de zile) negative în cultură.

Regimul recomandat cu medicamente de linia a 2-a trebuie să conțină:

Z ± E + injectabil de linia a II-a + FQ + ETM/PTM + CS/PAS

Durata totală de tratament pentru pacienții cu TB MDR este de 24 luni, iar pentru cazurile TB XDR de până la 36 luni, putând fi modificată (redușă) în funcție de răspunsul la tratament (perioada în luni după conversia în cultură de 18 luni).

6.3 Tratamentul HIV la pacienții cu TB

Adulți

Problemele legate de utilizarea ARV la pacientul cu TB activă includ:

- Când se începe tratamentul ARV
- Interacțiunile între rifampicină și unele ARV
- Toxicitatea cumulativă între anti TB și ARV
- Apariția sindromului de reconstrucție imună (immune reconstitution inflammatory syndrome-IRIS)
- Necesitatea unui suport pentru tratament, incluzând tratamentul direct supravegheat și integrarea celor două tratamente în procesul îngrijirii pacienților.

Când trebuie început tratamentul ARV

Toți pacienții cu TB activă au boala HIV avansată și sunt deci eligibili indiferent de numărul de CD4 pentru tratamentul antiretroviral (ARV), care trebuie început cât mai devreme după începerea tratamentului anti TB. Cu toate acestea, este preferabil să nu se inițieze simultan tratament pentru HIV și TB.

Tratamentul anti TB trebuie inițiat cât mai precoce:

- $<50 \text{ cel/mm}^3$ - ARV se va începe îndată ce tratamentul anti TB este tolerat.*
- $>50 \text{ cel/mm}^3$ - începerea ARV îndată ce este posibil, în primele 8 săptămâni, mai ales când sunt probleme legate de interacțiuni, aderență sau toxicitate.

*La persoanele care încep tratamentul ARV la CD4 scăzut și relativ devreme după începerea tratamentului anti TB, riscul de sindrom de reconstrucție imună (IRIS) este ridicat. (vezi capitolul 9).

Trei studii clinice înrolând pacienți cu $\text{CD4} < 50 \text{ cel/mm}^3$ au arătat un beneficiu în termeni de mortalitate când tratamentul ARV a fost început precoce (2-4 săptămâni) față de tardiv (8 săptămâni) după începerea tratamentului anti TB.

În meningita TB, tratamentul ARV început în primele două săptămâni nu reduce mortalitatea față de începerea ARV la 8 săptămâni, în schimb cu tratament ARV precoce există mai multe reacții adverse de tip IRIS. Recomandăm începerea tratamentului ARV în meningita TB la 4 săptămâni după tratamentul anti TB.

Ce tratament ARV?

Factorii care trebuie luați în considerare în selectarea celui mai bun tratament ARV sunt:

- Potența
- Efectele adverse și toxicitatea
- Aderența

și trebuie acordată atenție:

- Interacțiunilor între rifampicină și unele ARV
- Riscului de sindrom de reconstrucție imună (IRIS)

Regimuri HAART de prima linie:

TDF/FTC + RAL

ABC/3TC + RAL

ZDV/3TC +RAL

TDF/FTC +EFV

ABC/3TC + EFV

ZDV/3TC +EFV

Alternative:

- TDF/FTC + DTG bid*** cu rifampicină (*** sunt disponibile numai date de farmacocinetică și nu date din studii clinice, a se utiliza cu precauție)
- Rifampicina plus doza dublă LPV/r sau cu RTV “super boosted” (400 mg bid) + LPV.
- Dacă rifabutina (RFB) va fi înregistrată, va fi posibilă utilizarea inhibitorilor de protează.

Copii

Când trebuie început tratamentul ARV?

Toți copiii aflați în stadiul 4 trebuie să înceapă tratament ARV indiferent de numărul de CD4.

Ce tratament ARV?

Regimurile ARV recomandate copiilor cu coinfecție HIV/TB diferă puțin de recomandările pentru copiii monoinfectați cu HIV. Alegerea ARV este complicată de numărul limitat al formulărilor pediatrice și/sau informațiile privind dozele ce pot fi folosite, mai ales la copiii sub 3 ani.

Considerații pentru ARV

- În cazul toxicității AZT sau al intoleranței se poate folosi stavudina (d4T)
- Dacă NVP este administrată concomitent cu rifampicina, potențiala toxicitate hepatică trebuie monitorizată atât clinic, cât și prin teste hepatice
- EFV nu este recomandat copiilor sub 3 ani, și nici fetelor active sexual care nu folosesc o metodă de contracepție adecvată sau se află în primul trimestru de sarcină.

Tabel 7 Regimuri HAART pentru copiii coinfectați TB/HIV tratați cu rifampicină

Vârsta copilului	Clase ARV	Combinații ARV
<3 ani	2 NRTIs + 1NNRTI (preferat)	ZDV+3TC+NVP
	3 NRTIs (alternativă)	ZDV+3TC+ABC
>3 ani	2 NRTIs + 1NNRTI (preferat)	ZDV+3TC+EFV
	3 NNRTIs (alternativă)	ZDV+3TC+ABC

Dozele ARV sunt incluse în Anexa nr. 13.

Tabel 8 Interacțiunile medicamentoase ale ART/R/RFB

Clasa ARV	Medicație ARV	Comentarii
INRT		R/RFB:doze standard
IP/r	FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV	R: nerecomandată
		RFB: 150mg/zi IP/r:doze standard Monitorizare transaminaze
INNRT	EFV	R: doze standard RFB: 450mg/zi EFV: doze standard
	NVP	R/RFB: nerecomandate
	ETV	R: nerecomandată RFB: doza standard ETV:doza standard

Clasa ARV	Medicație ARV	Comentarii
Inhibitori integrază	<i>RAL</i>	R: doza standard, cu RAL 800mg/zi RFB: doza standard cu RAL doza standard
	<i>DTG</i>	R: doza standard cu DTG 50mgx2/zi RFB: doza standard cu DTG doza standard
Inhibitor CCR5	<i>MVC</i>	R: doza standard cu MVC 600mgx2/zi RFB: doza standard cu MVC doza standard (300mgx2/zi în absența tratamentului cu IP/r, 15mgx2/zi la pacienții sub IP/r)
Inhibitor de fuziune	<i>T-20</i>	R/RFB: doze standard

RFB=rifabutina

6.4. Asigurarea aderenței la tratamentul anti TB și anti HIV

Monitorizarea aderenței și a menținerii pacientului în tratament. Nu există un “standard de aur” pentru evaluarea aderenței, dar supresia încărcăturii virale este unul din indicatorii cei mai adecvați. Când pacienții nu ating nedetectabilitatea în 6 luni trebuie evaluată posibilitatea non-aderenței, alături de alți factori potențial implicați. Aderența auto-raportată este cea mai folosită metodă de evaluare, dar aceasta trebuie atent judecată, ea depinzând de multe ori de cum este obținută. Unii experți sugerează ca întrebarea să vizeze numărul de doze uitate mai degrabă decât “V-ați luat medicamentele?”. Alți experți sugerează ca pacientului să i se ceară să-și evalueze aderența din ultimele 4 săptămâni pe o scală Likert cu 5 sau 6 puncte. Strategii pentru a menține pacientul în tratament vezi tabelul 9.

Toți membrii unei echipe implicate în tratarea unui pacient (medici, asistente, asistenți sociali) au roluri în stabilirea și menținerea unei bune aderențe la tratament.

Individualizarea tratamentului ARV și implicarea pacientului sunt esențiale în planificarea tratamentului și succesul terapeutic. Primul principiu al tratamentului este stabilirea unui plan de tratament pe care pacientul să-l înțeleagă. Modalitatea de administrare trebuie să țină seama de informațiile pacientului, așa încât schema de tratament să se integreze în activitățile zilnice ale acestuia. Uneori ajutorul familiei este important în stabilirea unei bune aderențe la tratament. Pacienții naivi la ART trebuie să înțeleagă că de primele regimuri depinde succesul pe termen lung și prevenirea rezistenței. Stabilirea unei bune relații între medic și pacient și menținerea comunicării va avea ca rezultat o bună aderență timp îndelungat. În cazul utilizatorilor de droguri, pentru a menține o aderență adecvată este necesar să fie rezolvate abordate și problemele legate de medicația de substituție și suportul social. Tratamentul ARV administrat sub directă observație (DOT) s-a dovedit eficace la utilizatorii de droguri injectabile, dar nu și la populația generală.

Spre deosebire de tratamentul ARV, tratamentul anti TB se recomandă a se administra sub directă observație pentru a consolida aderența la tratament, combinat cu sprijin centrat pe pacient. Cu toate că DOT este foarte solicitant pentru serviciile de sănătate a celor două programe, punerea în aplicare a strategiei DOT corespunzătoare ar trebui să fie prioritară și să vizeze în mod specific grupurile cu "risc ridicat"

(contactați ai bolnavilor TB, deținuți, persoane fără domiciliu, utilizatori de droguri injectabile, imigranți, persoane cu diabet) și TB DR.

Un pacient cu terapie dublă anti TB/ARV va avea o cantitate mai mare de pastile și cel mai probabil va experimenta mai multe efecte secundare, de aceea este necesară o educație atentă a pacientului și sprijin la fiecare schimbare de tratament. Pentru a crește aderența, tratamentul anti TB se va administra dimineața iar cel ARV în cursul zilei.

Astfel, evaluarea nivelului de aderență la tratamentul anti-TB, rezultatele tratamentului precum și identificarea factorilor asociați cu non-aderența și rezultatele slabe la tratament sunt vitale pentru îmbunătățirea aderenței și rezultatele tratamentului la pacienții TB/HIV.

Astfel, evaluarea nivelului de aderență la tratamentul anti-TB, rezultatele tratamentului precum și identificarea factorilor asociați cu non-aderența și rezultatele slabe la tratament sunt vitale pentru îmbunătățirea aderenței și rezultatele tratamentului la pacienții TB/HIV.

Pentru a estima dacă sunt necesare măsuri suplimentare de creștere a aderenței trebuie evaluate de rutină încărcătura virală, medicamentele (ritmul eliberării și stocurile, dacă este posibil) și indicatori care măsoară reținerea în tratament. Pacienții cu istoric de non-aderență au un risc mai mare să aibă aderență slabă și la tratamente noi, de aceea trebuie acordată atenție motivelor de non-aderență anterioare. În tabelul nr. 9 sunt cuprinse câteva strategii și exemple de acțiuni menite să mențină pacientul în tratament. DOT ar putea fi administrat în centrele în care se supraveghează eliberarea metadonei, concomitent cu programele de schimburi de seringi.

Tabel 9 Strategii pentru a menține pacientul în tratament ARV

Strategia	Acțiuni
Implicați echipa multidisciplinară	
Evaluati dorința pacientului de a începe tratamentul ARV	
Evaluati cunoștințele pacientului despre HIV, prevenirea și tratamentul acesteia, și furnizați informații	
Identificați facilitatori, bariere potențiale pentru aderență și abilități de management necesare înainte de a începe medicația.	• Evaluarea pacientului privind competența cognitivă • Evaluarea comportamentală și psihosocială, inclusiv depresie, tulburări psihice, situație socială, consum problematic de alcool și/sau droguri, non-divulgare a serostatusului HIV și stigmatizarea. • Informații despre medicamente, abilități și provocări cu aderența (ex. efecte adverse la medicamente în tratamente anterioare, probleme de administrare a altor medicamente cronice, nevoia de memento-uri și organizatori pentru medicamente). • Evaluarea problemelor structurale, inclusiv locuințe instabile, lipsa de venituri, program zilnic imprevizibil, lipsa de acces continuu la medicamente.
Asigurați resursele necesare	• Furnizarea tratamentelor psihiatrice și/sau pentru tratarea abuzului de substanțe toxice • Asigurarea resurselor pentru a obține medicamentele de bază, locuințe stabile, asistență socială, venituri și securitatea alimentară.

Strategia	Acțiuni
Implicați pacientul în alegerea tratamentului ARV	• Revizuirea potenței regimului, efecte secundare, doza, frecvența administrării, număr tablete, cerințele de stocare, cerințele de alimentare concomitentă și consecințele nonaderenței. • Evaluarea activităților zilnice și adaptarea regimului la evenimente previzibile și la rutina zilnică. • Luarea în considerare a utilizării combinațiilor.
Evaluarea aderenței la fiecare vizită	• Monitorizarea încărcăturii virale. • Folosirea unei scale simple de rating comportamental. • Asigurarea că ceilalți membri ai echipei de îngrijire evaluează aderența.
Utilizați mesaje pozitive pentru a promova aderența	• Informarea pacienților despre niveluri nedetectabile de încărcături virale HIV și creșteri în numărul de celule CD4. • Atunci când este necesar, luarea în considerare a furnizării de stimulente și recompense pentru a atinge un nivel ridicat de aderență
Identificați tipul și motivul nonaderenței	• Eșecul de a urma prescripția • Eșecul de a înțelege instrucțiunile de administrare • Complexitatea regimului (de exemplu dimensiunea, programul de administrare, cerințele de alimentare) • Aversiunea pt pilule • Oboseala de tratament • Efecte adverse • Înțelegere inadecvată a rezistenței la medicament și relația sa cu aderarea • Probleme legate de depresie, consum de droguri, alcool • Non-divulgarea statusului HIV • Alte bariere potențiale (sărăcie etc)

7 Monitorizarea tratamentului pacienților cu coinfecție TB/HIV

7.1. Monitorizarea tratamentului TB

Este important să se monitorizeze toți pacienții cu TB, adulți și copii, în timpul tratamentului; acest lucru are drept scop evaluarea progresului TB individual la pacienți precum și evaluarea preformanței Programului. Monitorizarea evoluției cazului TB sub tratament se face:

- *Clinic*: creștere în greutate, afebrilitate, dispariția tusei;
- *Radiologic* (cel puțin la sfârșitul fazei intensive și la sfârșitul tratamentului, iar pentru cazurile MDR/XDR la 3 luni): reducerea cavitaților, ștergerea infiltratelor, fibrozarea nodulilor;
- *Bacteriologic*: la intervale bine precizate în funcție de tipul cazului TB (tabel 10), se adresează formelor de TBP;
- *Biologic* (funcția hepatică, funcția renală, hemoleucogramă) – la 2 săptămâni de la instituirea tratamentului și în orice moment al tratamentului în cazul apariției simptomatologiei sugestive pentru reacții adverse. Pentru pacienții care au avut inițial teste modificate și pentru cazurile TB MDR/XDR monitorizarea se face lunar.

Examenul clinic și radiologic au numai un rol orientativ în monitorizarea evoluției sub tratament, iar examinarea biologică evidențiază toleranța la tratamentul anti TB.

NB. Formele de TBEP se monitorizează clinic, radiologic și biologic.

Tabel 10 Monitorizarea evoluției sub tratament prin controlul sputei (microscopie și cultură)

Momentul controlului	Categoria I/III	Categoria a II-a	Individualizat*
La momentul diagnosticului (2 produse)	T0	T0	T0
La sfârșitul fazei inițiale (2 produse)	T2**	T3**	*
În faza de continuare (2 produse)	T5	T5	
La sfârșitul tratamentului (2 produse)	T6	T8	

*Pentru pacienții MDR/XDR și pentru cazuri cu polichimiorezistență se recomandă efectuarea lunară a examenului microscopic și culturilor în faza intensivă și la 2 luni după conversia sputei; ABG nu se va repeta decât în caz de repositivare după conversie, dar nu mai devreme de 4 luni de la testarea precedentă. Ceilalți pacienți cu tratament individualizat (monorezistențe, reacții adverse) vor fi monitorizați bacteriologic în funcție de categoria de caz la încadrare.

**În cazul pozitivității se repetă după o lună, timp în care se continuă faza intensivă.

Evaluarea tratamentului TB. Orice caz de TB înregistrat va fi evaluat în momentul în care se cunosc toate informațiile necesare evaluării, dar numai după sosirea rezultatului ultimei culturi recoltate (inclusiv ABG dacă a fost solicitată), dar nu mai târziu de 12 luni de la data declarării. În caz de deces sau abandon survenite anterior sosirii rezultatului ultimei culturi/ABG recoltată se va temporiza evaluarea până la sosirea rezultatelor.

În România circuitul informațional al pacienților cu TB se face electronic. În momentul evaluării se completează electronic „Fișa de evaluare a tratamentului antituberculos”. Evaluarea se face de către DPF

unde a fost înregistrat pacientul și se ține cont de tipul de pacient evaluat: pacient cu TB DS și pacient cu TB DR, conform criteriilor de evaluare (Anexele nr. 16 și 17)

Atitudinea de urmat în caz de abandon:

- caz pozitiv în microscopie: se reînregistrează cazul ca „retratament după abandon” și se începe o nouă cură de tratament;
- caz negativ la microscopie - se așteaptă rezultatul la cultură:
 - dacă este pozitiv la cultură: se reînregistrează ca „retratament după abandon” și se începe o nouă cură de tratament;
 - dacă este negativ la cultură și nu are alte criterii de activitate a bolii: se menține în observație prin control bacteriologic trimestrial timp de un an și ori de câte ori e nevoie; dacă se pozitivează în microscopie sau cultură, se reînregistrează ca „retratament după abandon” și se începe un nou tratament.

Orice pacient cu TB MDR/XDR trebuie să aibă o evaluare finală la 24 luni pentru MDR (respectiv 36 de luni pentru XDR). Până la acest termen, pacientul va trebui evaluat la fiecare 12 luni cu evaluarea intermediară ”C” sau, dacă se realizează condițiile unei evaluări finale, cu alte categorii de evaluare.

Cazurile TB-MDR/XDR care continuă să fie pozitive la culturi pe parcursul a 12 luni nu vor fi evaluate la sfârșitul acestora ”Continuă tratamentul”, ci ”Eșec” și vor fi redeclarate.

7.2 Monitorizarea tratamentului HIV la pacienții cu coinfecție TB

Monitorizarea pacienților ce primesc ART concomitent cu tratament anti TB include: semne și simptome clinice, criterii imunologice și virusologice, toxicitatea ART, efecte adverse, apariția IRIS în asocierie cu monitorizarea pentru tratamentul anti TB. Evaluările și ritmul în care trebuie realizată monitorizarea terapiei duble la pacienții TB/HIV este redată în tabelul 11.

Tabel 11 Evaluarea pacientului TB/HIV în tratament anti TB și ART

Evaluare	Săptămână				Lună										
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Istoric de infecție HIV și TB	X													X	
Examinare fizică	X	X	X	X	X			X						X	
Comorbidități	X				X			X						X	
Examinare ginecologică	X							X						X	
Teste de laborator de rutină • Hemoleucogramă completă • Teste funcționale hepatice (ALT,AST și eventual bilirubine) • Creatinină • Uree • Examen de urină	X	X	X	X	X			X			X			X	
CD4	X		(X)		(X)			(X)			(X)			X	
Încărcătură virală (dacă este posibil)	X		(X)		(X)			X			X			X	
Radiografie torace	X							X						X	
Test de sarcină	X													X	
Exament spută*	X			X	X		X	X		X					
Aderență (tratament anti TB și tratament ARV)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

X: necesar; (X): opțional

* necesar la sfârșitul lunii a-3 a și la sfârșitul lunii a 8 la un regim de tratament de 8 luni și lunar la TB DR

Testarea rezistenței și tropismul trebuie efectuate pentru selectarea regimului ART. Tropismul viral CCR5 trebuie efectuat, dacă este accesibil în momentul inițierii ART sau în cazul eșecului. Testarea pentru HLA 5701 trebuie efectuată dacă se dorește inițierea tratamentului cu ABC.

8 Identificarea și managementul reacțiilor adverse

8.1. Reacții adverse la medicație anti TB

Recunoașterea promptă și managementul adecvat al reacțiilor adverse la medicamentele anti TB reprezintă o parte importantă a programului de tratament. Este obligatoriu necesară o evaluare a reacțiilor adverse și identificarea medicamentului incriminat pentru evitarea sistării unor medicamente de linia I-a (esențiale). Reacțiile adverse la medicamentele anti TB sunt mai frecvente la pacienții TB/HIV pozitiv decât la cei HIV negativ, pericolul de reacții adverse crește cu creșterea gradului de imunosupresie. Cele mai multe reacții adverse apar în primele 2 luni de tratament anti TB.

În funcție de severitatea manifestărilor, reacțiile adverse la medicamentele anti-tuberculoase (de prima linie și de linia a-II-a) sunt grupate în *reacții adverse majore* ce impun întreruperea/înlocuirea medicamentului responsabil și *reacții adverse minore* ce permit continuarea terapiei anti TB și necesită verificarea dozelor (Anexa nr. 14).

8.2 Reacții adverse la medicația ARV

Reacții adverse au fost raporate la utilizarea tuturor medicamentelor antiretrovirale (ARV) și reprezintă cea mai frecventă cauză de modificare a regimului terapeutic, întrerupere sau non-aderență la terapie (Anexa nr 15). Din fericire, noile regimuri terapeutice sunt mai puțin toxice. În general, mai puțin de 10% dintre pacienții naivi la terapia ARV dezvoltă pe parcursul tratamentului reacții adverse.

Există o serie de factori ce predispun pacienții la reacții adverse secundare utilizării medicației ARV. De exemplu, femeile (în mod particular cele naive la tratamentul ARV, cu un nivel CD4 > 250cel/mm³) au un risc mai mare comparativ cu bărbații de a dezvolta sdr Steven-Johnson, alergodermii, hepatotoxicitate secundare terapiei cu NVP și acidoză lactică secundară administrării inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază.

Alți factori pot contribui la apariția reacțiilor adverse:

- comorbidități ce determină o creștere/ exacerbare a riscului de reacții adverse (ex: consumul problematic de alcool sau coinfecțiile cu virusurile hepatice cresc riscul de hepatotoxicitate)
- factori genetici care predispun pacienții la reacții de hipersensibilitate la ABC.

Ambele terapii, ARV și anti TB, pot determina reacții adverse similare prin suprapunere/adiție a toxicității drogurilor utilizate (tabel 12). Este importantă cunoașterea acestor reacții adverse, în special pruritul și erupțiile cutanate, și să se stabilească dacă acestea nu au fost prezente înainte de tratamentul pentru TB, deoarece multe persoane cu HIV suferă de leziuni ale pielii (scabie, micoze superficiale, dermatită eozinofil, etc.) sau sunt datorate altor medicamente care produc aceste reacții cutanate (trimetoprim/ sulfametoxazol, pirimetamină etc.).

Atunci când medicamentul responsabil pentru reacția adversă nu este cunoscut, abordarea standard pentru reintroducerea medicamentelor anti TB de linia- I, în scopul de a găsi medicamentul responsabil, este cea redată în tabelul nr. 13.

Tabel 12 Suprapunerea/adiția toxicității ARV și anti TB

Reacția adversă	Anti TB	ARV
<i>Hepatotoxicitate</i>		
-hiperbilirubinemie izolată	-	ATV
-citoliză hepatică cu/sau fără icter	Z, R, H, RFB	ART excepție 3TC, ABC
<i>Neurologice</i>		
-neuropatie periferică	H, E, ETM, CS	ddI, D4T, ABC
-amețeli și vertij	Aminoglicozide	EFV
-convulsii	H, CS	-
-parestezii circumorale	SM	Amprenavir, RTV
<i>Psihiatrice</i>		
-depresie	CS	EFV
-pierderea memoriei, psihoză	CS, H	EFV
<i>Gastrointestinale</i>		
-greață, vărsături,	ETM, H, Z, R	ZDV, ABC, TDF, ddI, IP
-pancreatită	-	ddI, D4T
-diaree	OFX, MFX, PTM	IP
<i>Acidoză lactică</i>	-	ZDV, D4T, TDF
<i>Cutanate</i>		
-rash	Z, H, R, ETM	NVP, ABC, EFV
-dermatită exfoliantă	Aminoglicozide	NVP, ABC
-erupții acneiforme	R	-
-hiperpigmentare	-	ZDV
<i>Hematologice</i>		
-anemie	-	ZDV
-leucopenie	-	ZDF, 3TC
-trombocitopenie	R	-
<i>Musculoscheletice</i>		
-creșterea CPK	-	ZDV, RAL
-hiperuricemie/Gută	Z, E	-
-hipofosfatemie		TDF
-mialgii/artralгии/artropatie	R, Z, FQ	ZDV, ABC, RAL, RTV,
<i>Renale</i>		
-insuficiență renală acută	R, Aminoglicozide	-
-nefrolitiază	-	ATV
-sindrom Fanconi	-	TDF
<i>Endocrine</i>		
-rezistență la insulină, diabet și anomalii lipidice	-	IP, D4T, ABC
-lipodistrofie	-	D4T, ZDV, IP
-tiroida	PAS, ETM	-
<i>Oculare</i>		
-nevrită retrobulbară	E	-
<i>Diverse</i>		
-sindrom pseudogripal	RMP	-
-afectare de nerv acustico-vestibular	SM, Aminoglicozide	
-ginecomastia	H	EFV, ddI

Tabel 13 Reintroducerea secvențială a medicamentelor anti TB de linia I după reacții cutanate

Medicament	Probabilitatea pentru cauza reacției	Doza de încercare		
		Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
Isoniazidă	Mai puțin probabil	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicină		75 mg	300 mg	Doză completă
Pirazinamidă		250 mg	1000 mg	Doză completă
Etambutol		100 mg	500 mg	Doză completă
Streptomicină	Mai probabil	125 mg	500 mg	Doză completă

9 Identificarea și managementul sindromului de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS)

Definiție și epidemiologie. Sindromul inflamator de reconstrucție imună reprezintă un răspuns inflamator exagerat la *M. tuberculosis*, când există o trecere de la un status de imunodepresie, în care răspunsul inflamator este supresat, la o stare proinflamatorie ca rezultat al dispariției sau scăderii factorilor ce promovează imunosupresia. IRIS apare mai frecvent la pacienții infectați cu HIV. Mediana duratei până la apariția IRIS a fost variabilă, între 56 zile, 86 de zile și 107 zile. În 2007 a fost publicată o definiție de consens, adaptată utilizării atât în țările dezvoltate cât și în cele cu resurse limitate, definiție a *International Network for the Study of HIV-associated IRIS*. Au fost definite două tipuri de IRIS: IRIS ca reacție paradoxală și IRIS demascând o TB netratată.

Pentru **IRIS ca reacție paradoxală** definiția include:

- 1) diagnostic de TB conform criteriilor OMS
- 2) răspuns favorabil inițial la tratament anti TB
- 3) apariția în 3 luni după inițierea tratamentului ARV
- 4) excluderea altor cauze de deteriorare clinică (infecții bacteriene, fungice, limfoame, sarcom Kaposi, rezistență la anti TB, aderență inadecvată la tratament, reacții medicamentoase).

Diagnosticul clinic constă într-un criteriu major și două criterii minore.

Criteriile **majore** sunt:

- Apariția de noi adenopatii sau creșterea celor existente, abcese reci sau alte afectări tisulare
- Apariția sau agravarea caracteristicilor radiologice ale TB
- Apariția sau agravarea simptomelor TB SNC
- Apariția sau agravarea serozitelor (pleurezie, ascită sau pericardită)

Criteriile **minore** sunt:

- Apariția sau agravarea simptomelor constituționale (febră, transpirații etc.)
- Apariția sau agravarea simptomelor respiratorii (tuse, dispnee etc.)
- Apariția sau agravarea durerii abdominale însoțită de hepato-splenomegalie, adenopatii abdominale (ecografic)
- Rezoluție clinică și/sau radiologică fără modificarea tratamentului anti TB

Pentru **IRIS demascând o TB netratată** diagnosticul presupune:

1. Absența tratamentului anti TB când se inițiază medicația ARV
2. Apariția în 3 luni după inițierea ARV a cel puțin unui criteriu din:
 - Modificări clinice incluzând o componentă inflamatorie marcată (ex: limfadenită/abces cu importantă inflamație; TBP complicată cu insuficiență respiratorie, sindrom inflamator sistemic marcat)
 - TB complicată de o reacție paradoxală.

Pentru diagnosticul IRIS, paradoxal, este crucial să se excludă alte diagnostice alternative, în special infecții noi, TB rezistentă sau lipsa aderenței.

Factori de risc pentru IRIS la pacientul infectat cu HIV

- cu cât intervalul de timp între inițierea tratamentului anti TB și inițierea tratamentului ARV este mai scurt, cu atât crește probabilitatea apariției IRIS. De aceea, chiar și la pacienții cu CD4 sub 50 începerea tratamentului ARV este amânată cu cel puțin 2 săptămâni după începerea tratamentului anti TB. Există multe dovezi care sugerează că, deși poate apărea IRIS, inițierea precoce a ART trebuie să fie luată în considerare, mai degrabă decât întârzierea acesteia, deoarece ART precoce se asociază cu scăderea riscului global al mortalității.
- numărul de CD4 mic și încărcatura virală peste 5 log10/ml, asociate cu o rapidă recuperare viro-imunologică sub tratament specific sunt factori de risc majori pentru IRIS.
- un alt factor de risc potențial este TB diseminată.

Aspecte clinice. Pacienții cu IRIS pot avea diverse manifestări clinice, care interesează localizarea inițială a tuberculozei sau să aibă altă localizare. Cel mai frecvent este vorba de adenopatii, de agravarea infiltratelor pulmonare pe radiografia pulmonară, cu sau fără recurența simptomelor respiratorii. Alte manifestări clinice cum sunt cele nervos centrale, serozita, manifestări cutanate sau subcutanate, gastro-intestinale au fost descrise cu frecvențe sub 10%, în timp ce insuficiența renală acută, orhi-epididimita, hipercalcemia și manifestările oculare au fost descrise foarte rar.

Prognostic. Cu excepția IRIS care interesează SNC prognosticul este în general bun și au fost raportate puține decese. În general IRIS TB paradoxal se asociază cu o mortalitate scăzută - 3,2% într-o meta-analiză publicată în 2010. Cu toate acestea, neuro IRIS TB paradoxal este mai frecvent asociat cu deces, mortalitatea la 6-9 luni putând atinge 30%.

Tratament. La PIHIV în cazurile ușoare sau moderate se pot folosi AINS, în timp ce în cazurile mai severe se utilizează corticoizi. Pacienții trebuie să continue ART. Întreruperea temporară a ART poate fi considerată numai în situații amenințătoare de viață, ca afectarea persistentă și severă a conștienței, și deficiențe neurologice severe care nu răspund la tratamentul cu corticosteroizi.

Se utilizează prednison, doza de 1.5mg/Kgc timp de 2 săptămâni, urmată de 0.75mg/Kgc încă 2 săptămâni a dus la îmbunătățirea simptomatologiei și a scăzut spitalizarea. La pacienții tratați cu corticosteroizi au fost descrise hipertensiune, hiperglicemie, retenție hidrosalină.

10 Managementul TB/HIV în condiții speciale

10.1 Insuficiența renală

Tratamentul anti TB

Isoniazida, rifampicina și pirazinamida sunt eliminate aproape în întregime prin excreție biliară sau metabolizate în compuși netoxici astfel aceste medicamente pot fi administrate în doze normale la pacienții cu insuficiență renală.

Streptomicina și Etambutolul se elimină pe cale renală, motiv pentru care se vor folosi doze mici (în funcție de clearance-ul la creatinină) și se va monitoriza funcția renală pe durata tratamentului cu aceste medicamente (lunar nivelul creatininei). În cazul în care este necesară administrarea streptomicinei și etambutolului, ele vor fi recomandate de 3 ori pe săptămână, dozele fiind reduse cu o treime.

Regimurile recomandate în insuficiența renală sunt prezentate în tabelul nr. 14.

Tabel 14 Regimuri de tratament anti TB recomandate la pacienții cu insuficiență renală*

Regim terapeutic	Faza de atac	Faza de continuare
Preferențial	HRZ 2luni	HR 4luni
Alternativă	HRZE 2luni	HR 4luni

* insuficiența renală este definită când nivelul creatininei crește la 130-160 micromoli/l.

La bolnavii *hemodializați*, medicația antituberculoasă se administrează imediat după ședința de hemodializă.

Terapia antiretrovirală la pacienții cu insuficiență renală

În cazul unei afectări renale și a administrării concomitente de inhibitor de CYP 3A4, Maravirocul trebuie dozat în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG). De asemenea, Tenofovirul (FTC) trebuie evitat la pacienții cu RGF < 50ml. T-20 (Fuzeonul) poate fi administrat fără modificarea dozelor până la un clearance al creatininei de 30 ml/min/1.73 m²; nu sunt disponibile date în cazul unei afectări renale severe.

Tabel 15 Ajustarea ARV în afectarea renală

RFG						
		≥50	30-49	10-20	<10	Hemodializă
NRTI						
ABC		300 mg/12h	Fără modificarea dozelor			
ddI(1)	≥60kg	400mg/zi	200mg/zi	150mg/zi	100mg/zi	100mg/zi
	<60kg	250mg/zi	125mg/zi	100mg/zi	75mg/zi	75mg/zi
d4T	≥60kg	30mg/12h	15mg/12h	15mg/zi	15mg/zi	15mg/zi
	<60kg	40mg/12h	20mg/12h	20mg/zi	20mg/zi	20mg/zi
FTC		200mg/24h	200mg/48h	200mg/72h	200mg/96h	200mg/96h
3TC		300mg /24h	150mg/24h	100mg/24h ⁽³⁾	50-25mg/24h ⁽³⁾	50-25mg/24h ^(2,3)
TDF		245mg/24h	245mg/48h	Nerecomandat		

RFG						
		≥50	30-49	10-20	<10	Hemodializă
NRTI						
ZDV		300mg/12h	Fără modificarea dozelor	100mg/8h	100mg/8h ⁽²⁾	
ABC/3TC		600/300mg/zi	Utilizare medicație individuală			
ZDV/3TC		300/150mg/12h				
NNRTI						
EFV		600mg/24h	Fără modificarea dozelor			
ETV		200mg/12h				
NVP		200mg/12h				
IP ⁽⁴⁾						
ATV/r		300/100mg/zi	Fără modificarea dozelor (date limitate la pacienții cu afectare renală; analiza farmacokinetică sugerează menținerea dozelor)			
DRV/r		800/100mg/zi 600/100mg/12h				
FPV/r		700/100mg/12h				
LPV/r		40/100mg/12h				
SQV/r		1000/100mg/12h				
TPV/r		500/200mg/12h				
INHIBITORI INTEGRAZĂ						
RAL		400mg/12h	Fără modificarea dozelor (date limitate la pacienții cu afectare renală; analiza farmacokinetică sugerează menținerea dozelor)			
DTG		50mg/zi				

(1) Reducerea dozelor în co-administrare cu TDF, (2) După dializă., (4) Doza de încărcare de 150mg, (4) Utilizarea IP/r (boostati) se asociază cu nefrotoxicitatea.

10.2 Boala hepatică

Tratamentul anti TB la pacienții cu boală hepatică

Isoniazida, rifampicina și pirazinamida au efecte hepatotoxice fiind toate asociate cu hepatita indusă medicamentos. Dintre acestea, pirazinamida are cea mai mare activitate hepatotoxică, la pacienții cu afecțiuni hepatice cu citoliză se recomandă evitarea administrării sale. Regimurile de tratament alternativ la pacienții cu boli hepatice sunt prezentate în tabelul nr. 16.

Tabel 16 Regimuri de tratament anti TB recomandate la pacienții cu boli hepatice*

Regim terapeutic	Faza de atac	Faza de continuare
Preferențial	SHRE 2luni	HR 6luni
Prima alternativă	SHE 2luni	HE 10luni

* boala hepatică este definită de valoarea ALT de 3ori mai mare decât nivelul normal, sau prezența hepatitei cronice sau cirozei hepatice.

Monitorizarea clinică și a probelor hepatice trebuie efectuată în mod regulat, la o frecvență care depinde de starea bolnavului. Dacă în timpul administrării tratamentului anti TB apare citoliza hepatică (cu valori ale transaminazelor de cel puțin 5 ori mai mari la pacientul asimptomatic, și de cel puțin 3 ori mai mari la pacientul simptomatic), se întrerupe tratamentul până la normalizarea probelor hepatice (7-10 zile) și se reia ulterior cu reintroducerea secvențială a medicației până la doza uzuală.

ART la pacienții cu boală hepatică

Tabel 17 Ajustarea ARV în afectarea hepatică

NRTI	
ABC	Child-Pugh clasa A: 200mgx2/zi
	Child-Pugh clasa B/C: Contraindicat
ddI	Contraindicat
d4T	Contraindicat
FTC	Fără modificarea dozelor
3TC	
TDF	
ZDV	Reducerea dozelor la jumătate/dublarea intervalului dintre administrări Child-Pugh clasa C
NNRTI	
EFV	Fără modificarea dozelor; utilizat cu precauție la pacienții cu afectare hepatică
ETV	Child-Pugh clasa A/B: fără modificarea dozelor
	Child-Pugh clasa C: fără date privind siguranța administrării
NVP	Child-Pugh clasa B/C: contraindicate
IP	
ATV	Child-Pugh clasa B: 300mg/zi
	Child-Pugh clasa C: nerecomandat
DRV	Child-Pugh clasa A/B: fără modificarea dozelor
	Child-Pugh clasa C: nerecomandat
FPV	Pacienți naivi la terapia cu IP
	Child-Pugh clasa A/B: 700mgx2/zi
	Child-Pugh clasa C: 350mgx2/zi
	Pacienți experimentați la terapia cu IP
	Child-Pugh clasa A: 700mgx2/zi + RTV 100mg/zi
	Child-Pugh clasa B: 450mgx2/zi + RTV 100mg/zi
	Child-Pugh clasa C: 300mgx2/zi + RTV 100mg/zi
IDV	Child-Pugh clasa A/B: 600mg/8h
	Child-Pugh clasa C: fără date privind siguranța administrării
LPV/r	Fără modificarea dozelor; utilizat cu precauție la pacienții cu afectare hepatică
SQV	Child-Pugh clasa A/B: utilizare cu precauție
	Child-Pugh clasa C: nerecomandat
TPV	Child-Pugh clasa A: utilizare cu precauție
	Child-Pugh clasa B/C: contraindicate
INHIBITORI FUZIUNE	
ENF (T-20)	Fără modificarea dozelor
INHIBITORI CCR5	
MVC	Fără recomandări privind modificarea dozelor. Concentrațiile de medicament vor crește la pacienții cu afecare hepatică
INHIBITORI INTEGRAZĂ	
RAL	Fără modificarea dozelor
DTG	Child-Pugh clasa A/B: fără modificarea dozelor
	Child-Pugh clasa C: fără date privind siguranța administrării

Terapia ARV la pacienții cu hepatită cu virus B (VHB). O mare parte din schemele terapeutice destinate infecției HIV conțin agenți activi anti-VHB (ex: Lamivudina-3TC, Emtricitabina- FTC, Tenofovir-TDF), motiv pentru care pacienții cu indicație de tratament VHB, vor fi inițiați pe terapie ARV (cu regimuri ce conțin analogi nucleozidici/nucleotidici activi), indiferent de nivelul CD4. Similar, pacienții coinfectați HIV/VHB cu indicație de terapie ARV vor primi medicație ARV incluzând agenți activi anti-VHB. Asocierea TDF/3TC sau FTC este recomandată ca terapie eficientă de prima linie anti-VHB. Tratamentul cu FTC sau 3TC ca singuri agenți activi anti-VHB în schema ARV nu este recomandat, din cauza riscului de dezvoltare a rezistenței medicamentoase VHB.

Terapia ARV la pacienții cu hepatită cu virus C (VHC). Rata de progresie a afectării hepatice este accelerată la pacienții coinfectați HIV/VHC, în mod particular la cei cu nivel $CD4 \leq 350 \text{ cel/mm}^3$. Totuși, tratamentul ARV trebuie inițiat la toți pacienții coinfectați HIV/VHC, indiferent de nivelul CD4. Regimurile ARV inițiate la pacienții naivi terapeutic vor fi similare cu cele ale pacienților noninfecțiați HIV. În momentul în care se inițiază tratament, atât pentru infecția HIV cât și pentru VHC, se vor lua în considerare posibilele interacțiuni medicamentoase (tabel 18).

Tabel 18 Utilizarea concomitentă a medicației ARV și VHC la pacienții coinfectați HIV/VHC

ARV	Antivirale cu acțiune directă (DAA)			Terapie HCV non-DAA	
	Inhibitor NS5B	Coformulări NS5A/IP + NS5B	Inhibitor protează		
	Sofosbuvir	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir	Simeprevir	Ribavirina	Peg-IFN α
NRTI					
3TC	√	√	√	√	√
ABC	√	√	√	√	√
FTC	√	√	√	√	√
TDF	√	√	√	√	√
ZDV	√	√	√	X	X
NNRTI					
EFV	√	X	X	√	√
ETR	√	X	X	√	√
NVP	√	X	X	√	√
IP					
ATV/r	√	√ ATV 300mg se adm în același moment cu regimul DAA; RTV va fi oprit până la completarea terapiei VHC	X	√	√
DRV/r	√	X	X	√	√
FPV/r	√	X	X	√	√
LPV/r	√	X	X	√	√
SQV/r	√	X	X	√	√
TPV/r	X	X	X	√	√
INHIBITORI INTEGRAZĂ					
DTG	√	?	√	√	√
RAL	√	√	√	√	√
INHIBITOR CCR5					
MVC	√	X	√	√	√

10.3. Femeia de vârstă fertilă/însărcinată

Terapia anti TB la femeia gravidă

Rifampicina interacționează cu medicația contraceptivă orală scăzând nivelul de protecție a anticoncepționalelor, astfel se vor lua în considerare alte metode contraceptive ceea ce va permite administrarea unui regim standard antituberculos.

Cele mai multe medicamente antituberculoase de linia I sunt sigure pentru a fi utilizate în timpul sarcinii, excepția este streptomycină care este teratogenă/ototoxică pentru făt și nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, regimul recomandat fiind HRZE.

Întrucât siguranța tratamentului cu anti TB de linia a-II-a în sarcină nu este suficient cunoscută, în funcție de vârsta sarcinii, se poate lua în considerație avortul terapeutic.

ART la femeia la vârstă fertilă/însărcinată

Majoritatea studiilor nu au evidențiat diferențe ale utilizării regimurilor terapeutice între femei și bărbați. Există însă diferențe între sexe, secundare administrării terapiei ARV privind frecvența, modalitatea de prezentare și severitatea reacțiilor adverse.

Efecte adverse:

- Hepatotoxicitatea asociată utilizării Nevirapinei (NVP): Nu se recomandă administrarea NVP femeilor naive terapeutic, cu un nivel CD4>250cel/mm³;
- Acidoza lactică: Există o incidență crescută a acesteia la femeile aflate timp îndelungat sub regimuri ARV ce conțin NRTI. Acidoza lactică a fost mai frecventă la utilizarea Stavudinei (d4T), Didanozinei (ddI) și Zidovudinei (ZDV).
- Complicații metabolice: Femeile HIV-pozitive, spre deosebire de bărbați, au un risc mai mare de a dezvolta obezitate abdominală, osteopenie/osteoporoză.

Tabel 19 ART la femeia gravidă

Femeie aflată sub ARV, ce plănuiește sarcina	Se menține schema terapeutică; excepție fac regimurile ce conțin ddI, d4t și tripla terapie cu NRTI
Femeie aflată sub ARV, însărcinată	Se menține schema terapeutică; excepție fac regimurile ce conțin ddI, d4t și tripla terapie cu NRTI
Femeie fără ARV, însărcinată	Inițiere rapidă a terapiei ARV (pe cât posibil, nu mai târziu de trimestrul II)
Femeie fără ARV, care se prezintă peste 28 săptămâni de sarcină	Inițiere imediată a terapiei ARV; dacă ARN-HIV este mare, se utilizează regimuri ce conțin inhibitori de integrază
Femeie cu ARN-HIV nedetectabil în TIII	Testarea rezistenței și adăugarea la schema terapeutică a inhibitorului de integrază
Regim ARV în sarcină	Același regim terapeutic anterior sarcinii

	NVP nu se inițiază, dar utilizarea sa este posibilă dacă a fost inițiată anterior sarcinii
	EFV se inițiază în lipsa altor opțiuni medicamentoase; utilizarea sa este posibilă dacă a fost inițiată anterior sarcinii
	Dintre IP sunt preferați LPV/r și ATV/r
	Dacă se administrează RAL, DRV/r poate fi continuat
Medicație contraindicată în sarcină	ddI, d4T, triplă asociere NRTI
ZDV iv în travaliu	Nu este necesar la ARN-HIV < 50copii/ml
Doză unică NVP în travaliu	Nerecomandată
Operație cezariană	Recomandată dacă ARN-HIV > 50copii/ml în săptăm 34-36

10.4 Utilizatorii de droguri injectabile (UDI)

Un consumator de droguri injectabile care prezintă și coinfecție TB HIV urmează același circuit ca orice alt pacient. În plus, dacă pacientul e în tratament substitutiv cu metadonă, aceasta e pusă la dispoziția pacientului prin intermediul organizației/instituției care l-a inclus pe pacient în programul substitutiv. Se recomandă ca medicul specialist care îl are în evidență pe pacient să contacteze organizații neguvernamentale care oferă servicii de reducere a riscurilor sau centre ale Agenției Naționale Antidrog și să trimită pacientul către aceste servicii, după externare, dacă pacientul nu le-a accesat deja.

Tratamentul TB la UDI

UDI au un risc mare de TB, care se adaugă la riscul mare de infecție HIV și hepatită C. OMS a elaborat recomandări specifice privind furnizarea de servicii colaborative TB-HIV pentru UDI. Astfel, următorii factori necesită abordări speciale pentru managementul clinic al TB/HIV la aceste persoane:

- selecția atentă /doze adecvate a medicamentelor anti TB și ARV și monitorizarea atentă a funcției hepatice;
- *cicloserina* provoacă o mare parte din incidența efectelor adverse la UDI și la persoanele dependente de alcool și, din acest motiv, ar trebui evitată includerea cicloserinei în schema de tratament TBMDR/XDR la aceste persoane;
 - *rifampicina* reduce substanțial concentrația și efectul metadonei. Astfel, doza de metadonă trebuie să fie ajustată (crescută) pentru a menține efectul de substituție; ca alternativă, rifampicina ar putea fi înlocuită cu *rifabutina* (deoarece aceasta nu interacționează cu metadona); Înlocuirea Rifampicinei cu Rifabutina poate permite asocierea medicației antiretrovirale ce include inhibitori de protează sau de integrază, oferind mai multe opțiuni terapeutice pacienților coinfectați HIV-TB multiexperimentați la tratamentul antiretroviral. Rifabutina se administrează astfel, în conformitate cu recomandările CDC (tabel 20): :

Tabel 20 Utilizarea Rifabutinei în tratamentul pacienților coinfectați HIV-TB
multieperimentați la tratamentul antiretroviral

ARV	RIFABUTINA	METADONA	OBSERVATII
Rifabutina + Metadona fara ARV			
	300 mg / zi	Aceeași doză Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă, dacă apar semne de sevraj	Monitorizare pentru sevraj ¹ Dacă apar semne de sevraj, se crește doza de metadonă
Rifabutina + Metadona + ARV			
Atazanavir/r	150 mg /zi	Aceeași doză	Monitorizare pentru eventual sevraj (rar) și ECG (prelungire interval QT)
Darunavir/r	150 mg /zi	Aceeași doză Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă, dacă apar semne de sevraj	
Lopinavir	150 mg / zi	Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă, dacă apar semne de sevraj	Monitorizare pentru sevraj și ECG (prelungire interval QT) Monitorizare toxicitate legată de rifabutin (uveita sau neutropenie)
Raltegravir 400 x 2	300mg / zi	Aceeași doză	
Dolutegravir 50	300 mg / zi	Aceeași doză	
Zidovudina	300 mg / zi	Aceeași doză	Se crește doza de Zidovudină Monitorizare pentru toxicitate
Didanozina	300 mg / zi	Aceeași doză	
Lamivudina	300 mg / zi	Aceeași doză	
Abacavir	300 mg / zi	Aceeași doză Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă (eventual)	Monitorizare pentru sevraj
Tenofovir	300 mg / zi	Aceeași doză	
Emtricitabina	300 mg / zi	Aceeași doză	
Maraviroc 300 x 2	300 mg / zi	Aceeași doză	De evitat dacă este posibil Co-administrarea cu rifabutină nu a fost studiată Interacțiunile cu metadona nu s-au studiat; nu se așteaptă modificări
Maraviroc 150 x 2 + Atazanavir/Darunavir	300 mg / zi	Aceeași doză	De evitat dacă este posibil. Se modifică doza de Maraviroc (150 x 2)
Efavirenz 600	450 mg / zi	Se crește doza de metadonă până la dublarea dozei	De evitat dacă este posibil Interacțiuni ce necesită monitorizare
Nevirapina	Nerecomandată		
Etravirina	300 mg / zi	Aceeași doză	Monitorizare pentru simptome de sevraj
Etravirina+Darunavir/ Lopinavir	Nerecomandată		

¹ Sevrajul la metadonă real se obiectivează prin pupile midriatice (relativ la pupilele examinatorului în aceleași condiții de lumină)

- aderența la tratament este importantă, astfel că terapia de substituție pentru opiacee (ex: metadona) ar trebui să fie integrată în serviciile de tratament pentru coinfecția TB/HIV deoarece crește aderența la tratamentul anti TB și ARV.

ART la utilizatorii de droguri

Managementul coinfecției TB/HIV la UDI este dificil și necesită un efort mai mare din cauza următorilor factori:

- Interacțiunea între medicamentele anti TB și ARV cu drogurile consumate, care duce la creșterea hepatotoxicității la cei care primesc terapie opioidă de substituție
- Scăderea nivelului metadonei (33-68%) sau sevraj cauzat de administrarea concomitentă a rifampicinei (doza de metadonă ar putea fi necesar să fie crescută)
- Probabilitate mai mare de coinfecție cu hepatită B și C și, astfel, potențial de interacțiune crescut cu medicamentele utilizate în tratamentul hepatitei
- Scăderea aderenței
- Acces limitat la sistemul de asigurări de sănătate.

Tabel 21 Utilizarea concomitentă a terapiei de substituție și ARV la UDI

	Metadona	Buprenorfina
Doza necesară prevenției sevrajului în conformitate cu gradul de dependență	10-300mg/zi	Relație de dependență lineară, max 24mg/zi
Interacțiunile cu terapia ARV	Concentrațiile plasmatice ale Metadonei sunt reduse în momentul utilizării concomitente a NNRTI și IP: - NVP și EFV ↓ 50% - ETV ↓ <10% - LPV/r ↓ 50% - SQV/r, DRV/r, FPV/r ↓ 15-25% - ATV, IDV ↓ < 10%	Concentrațiile plasmatice ale Buprenorfinei sunt reduse în momentul utilizării concomitente a NNRTI și crescute în asociere cu IP: - EFV ↓ până la 50% - ATV/r, IDV, SQV/r ↑ 50-100%
Risc supradozaj	Da	Nu, în coformulare cu Naloxona
Prelungirea intervalului QT	Da	Nu
Risc constipație	Crescut	Crescut
Mod de administrare	Tableta/sirop	Tabletă sublingual
Risc de progresie a afectării hepatice	Da	Da

Rifampicina nu trebuie administrată cu IP pacienților care primesc metadonă ca tratament de substituție.

Sunt necesare programe colaborative pentru organizarea eficientă a unor servicii în care să se realizeze educație, screening, tratament profilactic pentru TB, administrarea tratamentului anti TB ca DOT și urmărirea recăderilor.

11 Monitorizarea și evaluarea activităților TB-HIV (indicatori)

Monitorizarea și evaluarea activităților TB-HIV se bazează pe datele colectate de cel două programe și compararea periodică a acestora, în acest sens în cadrul activităților colaborative dintre cele două programe se colectează și raportează indicatorii din tabelul 21. Compararea periodică a indicatorilor colectați de cele două programe se face trimestrial iar raportarea se face anual. Indicatorii colectați de cele două programe sunt utilizați pentru monitorizarea și evoluția coinfecției TB/HIV în România.

Tabel 22 Indicatori monitorizare și evaluare a activități TB-HIV

Nr.	Indicator	PN care colectează datele
A.	Indicatori esențiali pentru monitorizarea și raportarea progresului la nivel national	
A.1	Procentul cazurilor TB (noi și recidive) înregistrate cu status HIV cunoscut	PN TB/HIV
A.2	Procentul cazurilor TB (noi și recidive)înregistrate cu status HIV pozitiv	PN TB/HIV
A.3	Procentul cazurilor noi HIV înregistrate cu TB activă	PN HIV/HIV
A.4	Procentul cazurilor HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive) care se află în tratament ARV concomitant cu tratamentul anti TB.	PN HIV
A.5	Procentul cazurilor HIV nou înregistrate la serviciile de boli infecțioase care au început tratament preventiv anti TB.	PN HIV/TB
A.6	Mortalitatea în rândul pacienților HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive).	PN TB
A.7	Riscul de TB în rândul personalului medical comparativ cu populația general, pe grupe de vârstă și sex	PN TB
B	Indicatori cheie pentru monitorizarea și raportarea la nivel national	
Indicatori care măsoară amploarea și intensitatea identificării cazurilor TB la PIHIV		
B.1.	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV testate pentru TB în cadrul serviciilor de boli infecțioase	PN HIV/TB
B.2	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV care prezintă simptome de TB din totalul persoanelor evaluate	PN HIV/TB
B.3	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV testate pentru TB din totalul celor care prezintă simptome de TB	PN HIV/TB
B.4	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV diagnosticate cu TB activă din totalul persoanelor testate	PN HIV/TB

B.5	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV care au început tratament TB din totalul persoanelor care trăiesc cu HIV diagnosticate cu TB activă	PN HIV/TB
B.6	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV și care prezintă simptome de TB care sunt testate cu teste rapide moleculare ca prim test pentru TB	PN TB
B.7	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV și care prezintă simptome TB care au fost testate cu teste de cultură ca prim test pentru TB	PN TB
Indicatori care măsoară accesul la diagnostic TB al persoanelor care trăiesc cu HIV		
B.8	Procentul cazurilor HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive) care au început tratamentul ARV în maxim 8 săptămâni de la diagnosticul de TB	PN HIV
B.9	Procentul cazurilor HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive) cu imunitate scăzută (nivel CD4 < 50) care au început tratamentul ARV în maxim 2 săptămâni de la diagnosticul TB	PN HIV
Alți indicatori		
B.10	Procentul cazurilor HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive) identificate și notificate din numărul estimat de cazuri de coinfecție HIV TB	PN HIV/TB
B.11	Procentul cazurilor HIV cu coinfecție TB (cazuri noi și recidive) care primesc tratament preventiv cu cotrimoxazol	PN HIV
B.12	Procentul serviciilor medicale care furnizează servicii medicale HIV și care implementează măsuri de control al infecției TB	PN HIV
B.13	Procentul persoanelor care trăiesc cu HIV care au încheiat tratament profilactic anti TB	PN TB

Bibliografie selectivă

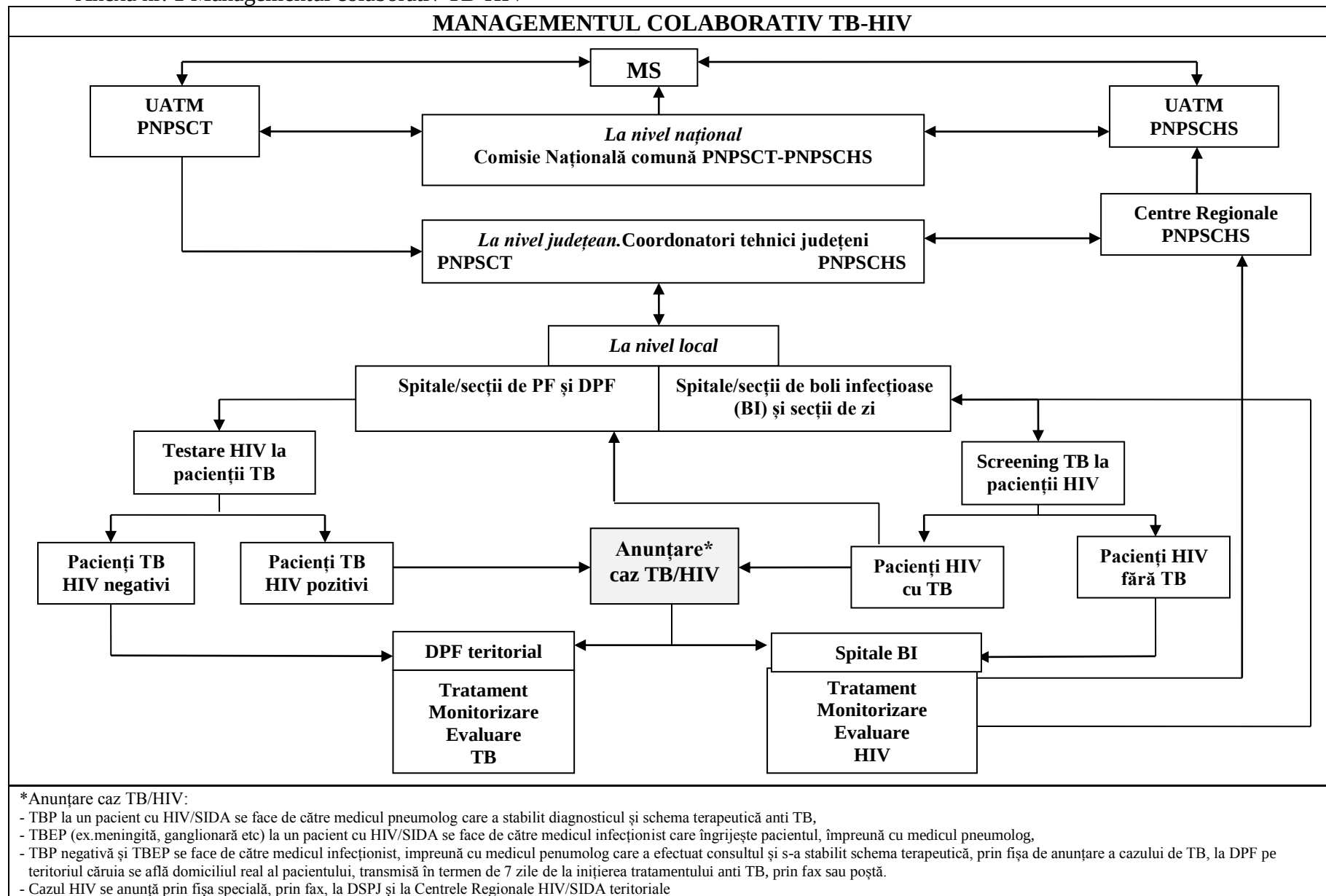
1. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities, WHO, ISBN: 978 92 4 150827 8, WHO reference number: WHO/HTM/TB/2015.02
2. Accessibility and integration of HIV, TB and harm reduction services for people who inject drugs in Portugal. A rapid assessment. April 2012. World Health Organization 2012
3. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central Nervous System Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Current infectious disease reports*. 2013;15(6):10.1007/s11908-013-0378-5. doi:10.1007/s11908-013-0378-5.
4. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:S2–S10.
5. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999 Nov;30(5):1302-6.
6. Carvalho AC, De Iaco G, Saleri N, Pini A, Capone S, Manfrin M, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):893-5. PubMed PMID: 16477577.
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC)-Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. April 10, 2009.
9. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2003 Oct;22(10):597-602. PubMed PMID: 14508660.
10. Clark RA, Squires KE. Gender-specific considerations in the antiretroviral management of HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3(2):213-227.
11. Collazos J, Asensi V, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007;21(7):835-843.
12. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153(6):349-357.
13. EACS Guidelines 8.0, 2015
14. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 8.0. October 2015.
15. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
16. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, Partisani M, Costagliola D. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*. 2006;7(8):520-529.
17. Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.

18. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep;53(6):555-62. PubMed PMID: 21865192. Epub 2011/08/26. eng.
19. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(1):58-61.
20. Geri G, Passeron A, Heym B, Arlet JB, Pouchot J, Capron L, et al. Paradoxical reactions during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. *Infection*. 2013 Apr;41(2):537-43. PubMed PMID: 23203899.
21. Ghid Metodologic de implementare a Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei, 2015
22. Ghidul TARV România 2013-2014
23. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1761-8. PubMed PMID: 16300038. Epub 2005/11/23. eng.
24. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 2010; 5:e11416.
25. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children –2nd ed. World Health Organization 2014
26. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.
«WHO/HTM/TB/2008.402 »
27. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, WHO, 2015
28. HIV treatment and care for children. Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision), World Health Organization 2012
29. HIV/AIDS treatment and care. Clinical protocols for the WHO European Region. Cap.4. Management of tuberculosis and HIV Coinfection World Health Organization 2007
30. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Mar;9(3):248 57
31. Impementing ColaborativeTB-HIV Activities. A programmatic Guide. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2012
32. Lactic Acidosis International Study Group (LAISG). Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21(18):2455-2464.
33. Leone S, Nicastri E, Giglio S, Narciso P, Ippolito G, Acone N. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010 Apr;14(4):e283-91. PubMed PMID: 19656712.
34. Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Van den Ende J, Clerinx J. Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: a prospective cohort study. *PloS one*. 2011;6(5):e19566. PubMed PMID: 21611117. Pubmed Central PMCID: 3097195.
35. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007 Dec 1;46(4):456-62. PubMed PMID: 18077835.

36. Management of tuberculosis and HIV coinfection Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision), World Health Organization 2013
37. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov;10(11):803-12. PubMed PMID: 20822958.
38. Marais S, Wilkinson RJ, Pepper DJ, Meintjes G Management of patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009 Aug;6(3):162-71
39. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24(15):2381–2390. [PubMed: 20808204]
40. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:251–261. [PubMed: 20334848]
41. Nathan Bahr, David R. Boulware, Suzaan Marais, James Scriven, Robert J. Wilkinson, Graeme Meintjes Central Nervous System Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome *Curr Infect Dis Rep.* 2013 December; 15(6):10.1007/s11908-013-0378-5. doi: 10.1007/s11908-013-0378-5
42. Ordinul ministrului sănătății nr. 386/2015 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2015 și 2016
43. Ormerod P. Clinical Tuberculosis. Chapter on non-respiratory tuberculosis. Fourth ed. Davies P, Barnes P, editors. London: Hachette UK; 2008.
44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [10.24.2015] [K-4, table 13]
45. Protocol de colaborare Comisia de Luptă Anti-SIDA și Programul Național de control al Tuberculozei 2011
46. Socaci Adriana, Nini Gheorghe, Marica Constantin, "Tuberculoza de la diagnostic la tratament" – Ed. Partoș Timișoara 2013. ISBN 978-606-8427-39-3
47. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin, "Infecția tuberculoasă latentă- Întrebări și răspunsuri" – Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4
48. TB Infection Control Implementation Framework which is compiled to complement the 2009 WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities¹, Congregate Settings and Households.
49. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy Statement, WHO 2011
50. WHO Global tuberculosis report 2015, available at:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1
51. WHO Management of tuberculosis and HIV coinfection, 2014 available at <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv-aids/publications/pre-2009/hiv-aids-treatment-and-care2.-clinical-protocols-for-the-european-region/protocol-4.-management-of-tuberculosis-and-hiv-coinfection>
52. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update available at <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
53. Yin M, Dobkin J, Brudney K, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1345-1352

Anexe

Anexa nr. 1 Managementul colaborativ TB-HIV



Anexa nr. 2 Fișa de anunțare a cazului TB

Spitalul.....

Județul.....

Către:

DISPENSATUL PNF.....

JUDEȚUL.....

FIȘA DE ANUNȚARE A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ

Nume Prenume Cod pacient.....

CNP..... Sex M ☐ F ☐ Data nașterii (zz/ll/aaaa).....

Localitatea/Județul/Țara nașterii.....

Domiciliul real.....

Domiciliul legal.....

Asigurat Da ☐ Nu ☐ Medic de familie Adresa MF.....

Data internării (zz/ll/aaaa) Categorie caz * N ☐ R ☐ E ☐ A ☐ C ☐ Localizare ** P ☐ E ☐

Diagnostic principal TB.....

Diagnostice secundare TB.....

Boli asociate.....

Examen histopatologic.....

Examen bacteriologic la internare: Produsul patologic.....

Data intrării produsului în laborator	Laboratorul	Nr. registru laborator	Rezultat microscopie	Rezultat cultură

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență			
GenoType		NU	DA	NU	R	H	Q
Data	Nr. Lab.						
Xpert/MTB/RIF							
Data	Nr. Lab.						

Antibiograma: sensibilitate..... rezistență.....

Data începerii tratamentului actual (zz/ll/aaaa).....

Regim terapeutic: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ individualizat ☐ medicamente/doze (mg).....

Ritm de administrare:/7

Anunț post-mortem ☐ Data decesului (zz/ll/aaaa).....

Data completării..... MEDIC (semnătura și parafă).....

*N = caz nou; R = recidiva; E = retratament după esec; A = retratament după abandon; C=cronic

**P= pulmonara; E = extrapulmonara.

Anexa nr. 3 Testul cutanat la tuberculină - tehnică și interpretare

Această anexă oferă informații despre administrarea, citirea și interpretarea testului cutanat la tuberculină(TCT). Metoda standard de identificare a persoanelor infectate cu *M. tuberculosis* este TCT folosind metoda Mantoux

Administrarea TCT

1) localizați și curățați locul de inoculare

- de preferat *fața anterioară a antebrațului stâng, 1/3 medie*, la 5-10 cm sub cot
- plasați antebrațul pe o suprafață solidă, bine luminată
- selectați o zonă în tegument sănătos (fără cicatrici, răni) pentru a putea efectua testul și citi
- se dezinfectează cu un tampon cu alcool

2) pregătiți seringă

- verificați valabilitatea și calitatea produsului biologic și vă asigurați că flaconul conține tuberculină PPD (5U/0,1ml)
- folosiți seringă etanșă de unică folosință de 1 ml divizată în 0,10 ml, prevăzută cu ac special pentru injectare intradermică (de 10 mm, cu bizou scurt)
- curățați partea de sus a flaconului cu un tampon steril
- introduceți în seringă 0,1ml tuberculină

3) injectați tuberculina

- se introduce acul încet, cu bizoul în sus, la 5-15 °
- bizoul acului ar trebui să fie vizibil chiar sub piele
- după injectare ar trebui să apară o papulă ischemică deasupra acului

4) verificați locul de injectare

- după injectare ar trebui să apară intradermic o papulă ischemică de 6-10 mm cu aspect de “coajă de portocală”.
TCT corect este confirmat de lipsa sângerării și de obținerea papulei.

5) Înregistrarea informațiilor

- se înregistrează: datele personale ale persoanei testate, data efectuării testului, numărul lotului de tuberculină

Citirea TCT. Citirea rezultatului este cantitativă și se face la **72 de ore** de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare, procedându-se astfel (figura nr.2):

- **verificare loc de inoculare**
se verifică vizual la locul de injectare, sub lumină bună, mărimea diametrul transversal al zonei de indurație (îngroșarea a pielii), nu eritem (înroșirea pielii)
- **palpare indurație**
utilizați vârfurile degetelor pentru a găsi limita de indurație
- **marcare indurație**
utilizați vârfurile degetelor ca un ghid pentru a delimita exact punctele extreme ale diametrului transversal, marcați eventual limitele indurației
- **măsurare indurație folosind o riglă**
se măsoară cu ajutorul unei rigle transparente diametrul transversal al zonei de indurație marcat
- **înregistrare diametrul indurației**
nu înregistrați rezultatul ca fiind "pozitiv" sau "negativ"
înregistrați rezultatul doar în "mm", notați data citirii rezultatului
în cazul în care nu găsiți nici o indurație, înregistrarea va fi de 0 mm.

Figura nr. 1. Administrare TCT folosind metoda Mantoux

1) localizați și curățați locul de inoculare	
	
2) pregătiți seringă	
	
3) injectați tuberculina	
	
4) verificați locul de injectare	
	

Figura nr.2. Citirea TCT

verificare loc de inoculare	palpare indurație	marcare indurație	măsurare indurație
			

Interpretarea testului. Interpretarea TCT depinde de doi factori:

- diametrul indurației (măsurat în mm)
- riscul persoanei de a fi infectată și de a face boala, dacă a fost infectată

Reacția TCT pozitivă: trei cut-offuri (recomandările OMS) definesc intervalele pentru o reacție pozitivă: 5 mm, 10 mm sau 15 mm, în funcție de riscul de infecție TB, bolile asociate sau populația testată.

Clasificarea reacției pozitive TCT, conform OMS

TCT (mm)	Grup de risc
≥ 5 mm	Risc înalt: • persoană infectată HIV • contact recent cu un caz TB • persoane cu modificări fibrotice pe radiografia toracică în concordanță cu TB în antecedente • beneficiarii de transplant de organe • pacienți cu medicație imunosupresoare (echivalentul a cel puțin 15 mg/zi de prednison timp de 1 lună sau mai mult, tratament cu citostatice sau antagoniști de TNF-alfa).
≥ 10 mm	Risc mediu: • imigranții recenți (<5 ani) din țările cu prevalență înaltă • utilizatorii de droguri injectabile • rezidenții și angajații instituțiilor cu risc înalt (penitenciare, facilități de îngrijire pentru bătrâni, spitale și alte facilități de îngrijire a sănătății, centre pentru persoane fără adăpost) • personalul din laboratoarele de microbiologie • persoanele cu condiții clinice care-i plasează la risc înalt (silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică sau hemodializă, gastrectomie, by-pass jejuno-ileal, transplant de organ, neoplasm, condiții care necesită utilizarea prelungită a corticosteroizilor sau alte imunosupresoare, cum ar fi TNF antagoniști) • copiii < 5 ani • copiii și adolescenții expuși la un risc înalt pentru TB
≥ 15 mm	• persoanele care <i>nu au factori de risc cunoscuți</i> pentru TB

Virajul tuberculinic constă în pozitivarea unei testări care succede uneia cu rezultat negativ și, dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție de dată recentă.

Saltul tuberculinic reprezintă creșterea diametrului reacției tuberculinice cu peste 10 mm față de testarea anterioară.

Reacția negativă (anergia) reprezintă lipsa de răspuns la injectarea intradermică a tuberculinei și poate fi întâlnită în mai multe situații:

- organismul testat este neinfectat;
- organismul este infectat și se află în faza antealergică;
- organismul este infectat, dar testul este efectuat după o boală anergizantă;
- stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan.

Reacțiile fals-negative pot fi determinate de:

- factori individuali (ex. imunodepresie);

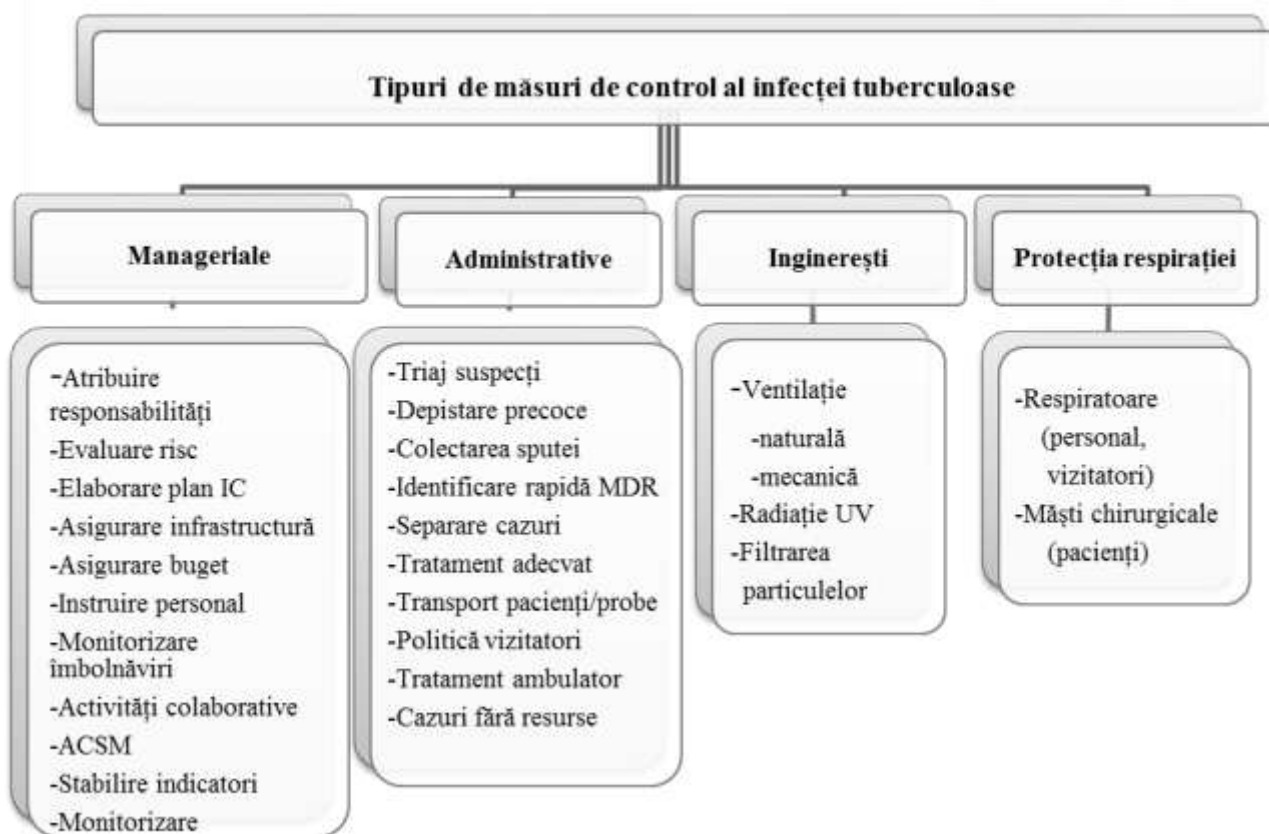
- factori legați de produsul utilizat: inactivarea produsului prin expunere la lumină și căldură, diluții improprii, denaturări biochimice, contaminare, adsorbție parțială pe pereții fiolei;
- factori umani:
 - tehnică defectuoasă de administrare: prea puțin produs, tamponarea energetică după injectare, sângerare;
 - erori de citire.

Reacțiile fals-pozitive pot fi cauzate de :

- tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutanată a tuberculinei);
- alte infecții micobacteriene atipice;
- vaccinare BCG;
- reacții încrucișate cu alți antigeni bacterieni (de exemplu, ASLO în cantitate mare).

Incidente, accidente. Testul nu este însoțit de incidente și accidente grave. Se citează frecvent edemul marcat și inflamația produsă de introducerea subcutanată a tuberculinei.

Anexa nr. 4 Măsuri de control al infecției tuberculoase

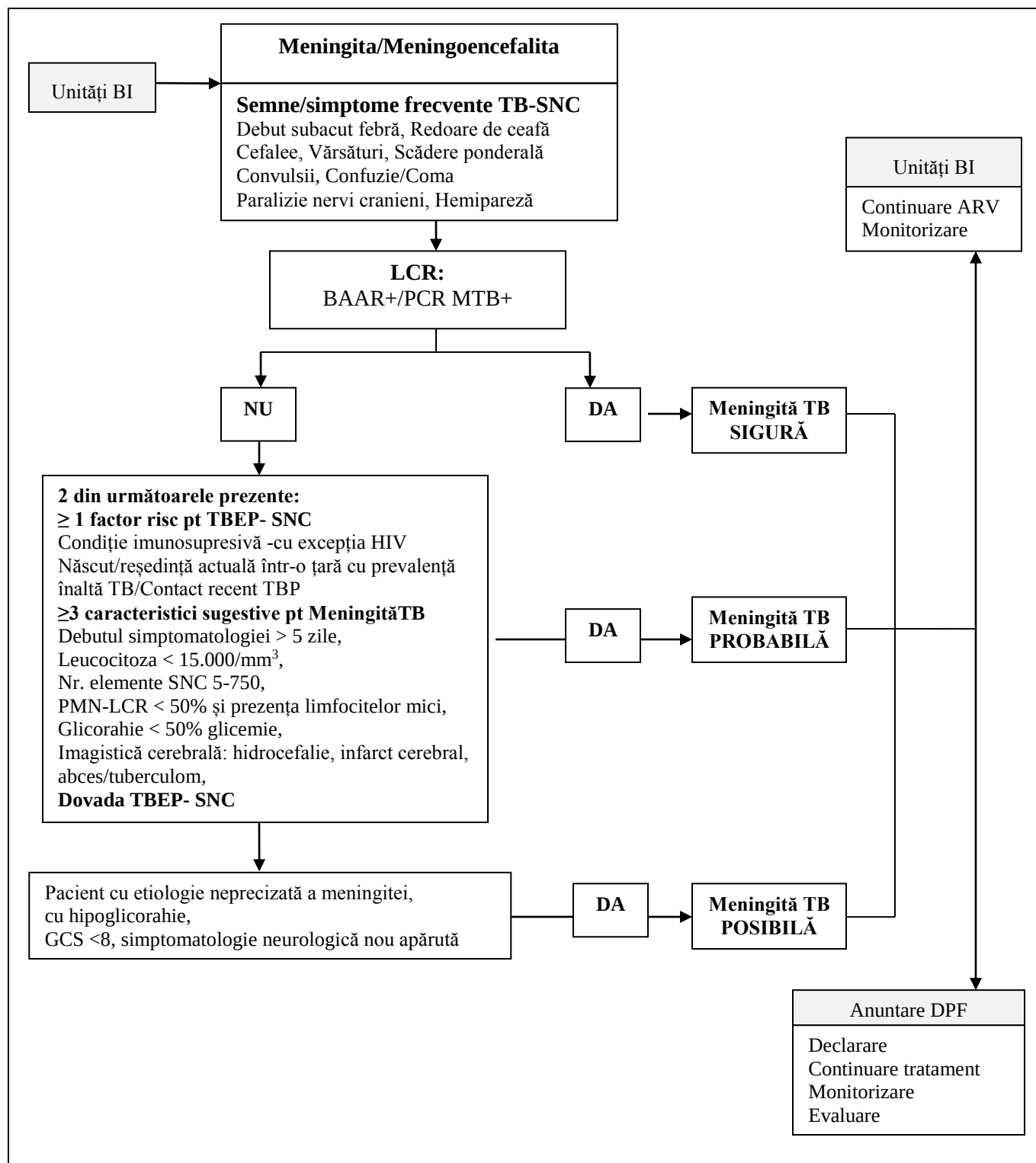


Anexa nr. 5 Clasificarea zonelor de risc infecțios

Clasificarea unităților sanitare / secțiilor, pe grupe de risc, conform categoriilor de risc OMS				
Locația din unitatea medicală	Risc scăzut	Risc mediu	Risc înalt	Risc foarte înalt
Zone administrative (fără contact cu pacienți sau suspecți – de ex. clădiri separate de zona pacienților)				
Zone administrative (cu contact limitat cu pacienți sau suspecți sau cu posibilitate redusă de inhalare a aerului de la pacienți)				
<i>Maternități, secții de pediatrie</i>				
Ambulatorii pentru pacienții cu infecție HIV				
Ambulatorii (săli de așteptare, cabinete de consultații)				
Camere de primiri urgențe				
Secții de terapie intensivă sau de medicină internă				
Dispensare TB				
Secții cu compartimente de PF				
Secții de tuberculoză multidrog-rezistentă (MDR TB)				
Secții cu tuberculoză XDR				

Clasificarea procedurilor în funcție de gradul de risc				
Procedura efectuată în unitatea sanitară	Risc scăzut	Risc mediu	Risc înalt	Risc foarte înalt
Microscopie				
Chirurgie (la pacienți netuberculoși)				
Radiologie				
Spirometrie, terapie respiratorie				
Intubație oro-traheală				
Bronhologie				
Culturi și antibiografe pentru Mycobacterium tuberculosis				
Teste moleculare cu specimene de Mycobacterium tuberculosis				
Colectarea sputei				
Inducția sputei				

Anexa nr. 6 Algoritm diagnostic meningită/meningoencefalită TB la PIHIV



Anexa nr. 7 Definirea cazului de TB, notificarea, înregistrarea și raportarea

Cazul de TB este:

- bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic (HP) sau
- bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antituberculos.

Cazul de TB este definit în funcție de: localizarea bolii, istoricul terapeutic, confirmarea bacteriologică sau histopatologică și statusul HIV:

a) Localizarea bolii

• **Tuberculoză pulmonară (TBP)** - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheo-bronșic sau în laringe. Acestea sunt forme contagioase, importante din punct de vedere epidemiologic.

• **Tuberculoză extrapulmonară (TBEP)** - dacă leziunile sunt în alte locuri decât cele de mai sus.

Cazul de TB cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) al (ale) localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.

Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară, se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelalte localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.

TB *diseminată*, dacă are și localizare pulmonară, se va considera ca localizare pulmonară. Se va înscrie la diagnostic principal forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare localizările extrapulmonare.

TB *copilului* va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidențiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronșic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnostic principal cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave).

Adenopatia traheo-bronșică, neînsoțită de alte determinări va fi înregistrată ca diagnostic principal, iar localizarea se va considera extrapulmonară. Dacă însă la un astfel de caz, rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se va presupune existența fistulei traheo-bronșice, chiar dacă aceasta nu a fost evidențiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară.

b) Istoricul terapeutic

Caz nou (N) – este pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile. Cazurile de TB neconfirmate pot fi înregistrate în această categorie în baza deciziei colectivului medical. La încadrarea pacientului “Caz nou” nu se ia în considerare chimioterapia preventivă.

Caz cu retratament – este unul din următoarele categorii:

- **Recidivă (R)** – pacientul care a fost evaluat vindecat sau tratament complet în urma unui tratament antituberculos și care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau HP. Cazurile de TB neconfirmate pot fi înregistrate ca “recidive” în baza deciziei colectivului medical.
- **Retratament pentru eșec (E)** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui tratament anterior.

- **Retratament pentru abandon (A)** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat “abandon” sau “pierdut” la un tratament anterior și este bacteriologic pozitiv sau negativ, la care se decide reluarea tratamentului.
- **Cronic (Cr)** – pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat “eșec” al unui retratament anterior.

c) **Confirmarea bacteriologică/histopatologică.** Conform definițiilor ECDC această clasificare se bazează pe următoarele criterii:

- **Criterii clinice.** Orice persoană care prezintă următoarele două criterii:
 - Semne, simptome și/sau semne radiologice compatibile cu tuberculoza activă care afectează orice sediu;
 - Decizia clinicianului de a trata pacientul printr-o cură completă de terapie anti TB,

sau

 - Cazul descoperit post mortem, prezentând modificări patologice comparabile cu tuberculoza activă și care ar fi necesitat tratament antituberculos, în cazul în care pacientul ar fi fost diagnosticat înainte de deces.
- **Criterii de laborator**
 - *Criterii pentru confirmarea cazului.* Cel puțin una dintre următoarele situații:
 - Izolarea complexului *Mycobacterium tuberculosis* (excluzând *Mycobacterium bovis* – BCG) dintr-o probă clinică;
 - Depistarea de acid nucleic aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis* într-o probă clinică și microscopie pozitivă pentru BAAR.
 - *Criterii de laborator pentru un caz probabil.* Cel puțin unul dintre următoarele trei:
 - Microscopie pozitivă pentru BAAR;
 - Depistarea de acid nucleic aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis* într-o probă clinică;
 - Aspect histologic de granulom tuberculos.
- **Criterii epidemiologice - neaplicabile**

Clasificarea cazurilor:

A. Caz posibil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice.

B. Caz probabil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și criteriile de laborator pentru un caz probabil.

C. Caz confirmat

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și de laborator pentru confirmare

d) **Statusul HIV**

• **Cazul de TB HIV- pozitiv** este cazul cu TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat pe criterii clinice și care este HIV- pozitiv la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB, sau în orice altă ocazie anterioară (statusul HIV anterior trebuie susținut de documente medicale cum ar fi cele care atestă terapia ARV).

• **Cazul de TB HIV- negativ** este cazul cu TB confirmat bacteriologic sau diagnosticat pe criterii clinice și care este HIV- negativ la testarea efectuată cu ocazia diagnosticării TB. În cazul în care la o testare ulterioară este depistat HIV- pozitiv, va fi reclassificat.

Cazurile de TB MDR vor fi încadrate atât într-o categorie de caz de TB, conform definițiilor cazurilor la înregistrare, cât și într-una din categoriile următoare, conform anamnezei terapeutice:

- **Caz nou de TB MDR:** pacientul care nu a primit înainte de episodul actual tratament antituberculos în asociere mai mult de o lună;
- **Caz de TB MDR tratat anterior numai cu medicamente de linia I:** pacientul care a primit anterior episodului actual tratament antituberculos mai mult de o lună, dar numai cu medicamente de linia I;
- **Caz de TB MDR tratat anterior cu medicamente de linia a II-a:** pacientul care a primit în antecedente tratament antituberculos mai mult de o lună cu medicamente de linia a II-a, indiferent dacă a primit și medicație de linia I.

Suspectul TB MDR (caz MDR neconfirmat) este pacientul la care se suspectează multidrug - rezistența, dar la care nu există temporar confirmarea prin ABG, de ex:

- eșecul unui tratament/retratament pentru TB;
- recidivă la un pacient care a avut în antecedente un tratament pentru TB MDR;
- contactul apropiat al unui caz cunoscut cu TB MDR;
- copii cu TB din focare TB MDR;
- rezultat pozitiv cu rezistența RMP detectată GeneXpert.

Anunțarea. Pentru orice caz de TB la care se decide începerea tratamentului antituberculos se va completa "Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză" (vezi Anexa nr.2) în cel mult 48 ore de la inițierea tratamentului. Fișa de anunțare este completată de către medicul pneumolog care a diagnosticat cazul și/sau care a inițiat tratamentul și este imediat trimisă (prin fax sau prin poștă) DPF de pe teritoriul căruia locuiește în fapt bolnavul, indiferent de adresa înscrisă în documentele sale de identitate. Pentru cazurile TB/HIV se acceptă transmiterea fișei de anunțarea a cazului de tuberculoză la DPF teritorial la 7 zile de la inițierea tratamentului anti TB.

Declararea și înregistrarea. După depistarea/primirea fișei de anunțare a unui caz de TB (chiar decedat), dacă pacientul locuiește la adresa comunicată, DPF anunță în termen de 3 zile apariția cazului – prin scrisoare medicală – medicului de familie al teritoriului, pentru declanșarea AE. Totodată, pacientul este înregistrat atât în Registrul TB, cât și în baza de date electronică din calculatorul unității.

Infirmarya. Dacă după înregistrare se constată că diagnosticul de TB activă nu a fost corect, cazul respectiv este infirmat de către medicul pneumolog din DPF care a înregistrat cazul. Când infirmarea este făcută de către o altă unitate, aceasta este comunicată DPF prin „Fișa de anunțare a infirmării diagnosticului de TB” (existentă în unitățile PNF). Infirmarya (I) se poate opera numai între momentul declarării și cel al evaluării, iar după înscrierea sa atât în Registrul de TB, cât și în bazele de date electronice, va fi echivalentă cu o categorie de evaluare finală.

Decesul. În cazul decesului unui bolnav de TB în spital, în termen de maxim 48 ore se completează "Fișa de anunțare a decesului în spital" (existentă în unitățile PNF), care se trimite DPF. În cazul în care diagnosticul de TB este pus cu ocazia necropsiei, se completează fișa de anunțare a cazului de TB, în vederea efectuării anchetei epidemiologice și declarării post-mortem a cazului de către DPF.

FIȘĂ DE CONSILIERE PRE TEST HIV

Cod testare voluntară confidențială anonimă (ex. nr..../data)
Nume Prenume Vârstă
Adresă.....
Nr. telefon.....
Motiv testare HIV
Secția PNF.....Medic curant.....

Dacă solicitați sau dacă vi se propune o testare la HIV, este necesar să vă dați consimțământul după ce ați fost informat(ă) despre următoarele aspecte:

1. Ce este infecția cu virusul HIV.

- Este cauzată de un virus cunoscut sub numele de virusul imunodeficienței umane (HIV).
- Oamenii infectați cu HIV pot trăi de obicei mulți ani fără nici un simptom, dar orice persoană infectată cu HIV poate transmite virusul altor persoane.
- SIDA este ultima etapă a infecției cu HIV. Boala apare în medie după 7-10 ani de la momentul infectării. Ea nu poate fi vindecată, deși au fost obținute unele medicamente care pot prelungi și îmbunătăți calitatea vieții bolnavilor.

2. Informații despre căile de transmitere și mijloacele de prevenire a infecției HIV

• *HIV se poate transmite de la o persoană la alta printr-un număr limitat de căi:*

- calea sexuală (contacte sexuale neprotejate vaginale, anale sau orale);
- calea parenterală (transfuzii de sânge infectat, utilizarea instrumentelor medicale/nemedicale tăioase/înțepătoare nesterile; utilizarea în comun a drogurilor injectabile);
- expunerea profesională la sânge și produse din sânge, produse biologice, dacă sângele sau alte produse nu au fost testate pentru HIV
- transmiterea virusului de la mamă la făt în timpul sarcinii, nașterii sau alăptării la sân.

• *Modalitățile de prevenire a infecției cu HIV vizează:*

a) *Prevenirea transmiterii pe cale sexuală*

- Fidelitatea reciprocă între partenerii neinfecțati îi protejează pe ambii de infecția HIV.
- Dacă nu aveți contacte sexuale doar cu partenerul (a) D-voastră și dacă nu sunteți sigur(ă) că amândoi sunteți neinfecțati, trebuie să reduceți riscul de a vă infecta cu HIV, practicând relații sexual protejate.
- Cu cât aveți mai mulți parteneri sexuali, cu atât este mai mare riscul ca unul dintre ei să vă infecteze și pe dvs. Cu cât partenerul dvs are mai mulți parteneri sexuali, cu atât crește riscul de a se infecta și de a vă infecta și pe dvs.
- Riscul de infectare cu HIV poate fi redus prin folosirea prezervativelor din latex cu spermicide. Acestea trebuie folosite corect în timpul tuturor relațiilor sexuale.
- Metodele de control al sarcinii (locale, orale) nu pot preveni transmiterea infecției HIV și a infecțiilor transmisibile sexual.

b) *Prevenirea transmiterii pe cale parenterală (injectabilă):*

- evitarea contactului direct cu sângele altei persoane;
 - folosirea seringilor și instrumentelor tăioase de unică folosință sau sterilizate corect;
 - folosirea individuală a obiectelor de igienă personală (periuța de dinți, lame de ras, trusa de unghii);
 - refuzarea tratamentelor chirurgicale, stomatologice fără să vă fi asigurat de sterilizarea corectă a instrumentarului folosit (cereți ca trusa cu instrumente chirurgicale/stomatologice să fie deschisă în fața dvs);
 - practicarea unor manevre nemedicale sângerânde (găuri pentru cercei, tatuare sau acupunctură, bărbierit) poate prezenta riscuri, dacă instrumentele folosite nu sunt sterilizate;
 - evitarea transfuziilor atunci când nu există condiții de testare a sângelui folosit.
- Riscul de transmitere a HIV prin utilizarea în comun a drogurilor injectabile este foarte mare. De aceea, este bine să abandonați aceste practici.*

c) *Prevenirea transmiterii de la mamă la copil (verticală):*

- Riscul de transmitere a infecției HIV de la mamă la făt este de aproximativ 30-40%. Transmiterea virusului se poate face în timpul sarcinii, la naștere și apoi prin alăptarea la sân. Aproape toți copiii infectați cu acest virus vor muri înainte de a împlini vârsta de 3 ani. De aceea înainte de a aduce pe lume un copil, este bine să vă testați pentru HIV. Există astăzi o

serie de mijloace care pot reduce riscul de transmitere a infecției HIV (administrarea de medicamente antiretrovirale mamei în timpul sarcinii și apoi nou născutului, evitarea alăptării la sân, nașterea prin operație cezariană)

-In afară de protecția personală și a partenerului dvs, trebuie să contribuiți la protejarea copiilor dvs. împotriva HIV. Asigurați-vă că știu ce este infecția HIV, cum se transmite și care sunt mijloacele de prevenire.

- *HIV nu se transmite prin: îmbrățișări, strângeri de mână, tuse sau strănut, folosirea grupurilor sanitare publice în condiții igienice, a telefonului, a farfuriilor, a paharelor, a tacâmurilor, a așternuturilor de pat, a bazinelor de înot sau a băilor publice.*
- *Persoana infectată cu HIV nu prezintă un pericol public pentru sănătatea celorlalți*

3. Testarea HIV

Testul HIV cercetează prezența anticorpilor anti-HIV într-o probă de sânge. Recoltarea sângelui se face folosind ac și seringă sterile

4. Ce reprezintă un test HIV negativ. În marea majoritate a cazurilor, un test negativ înseamnă că persoana testată nu este infectată.

5. Ce reprezintă un test HIV pozitiv

- Un test HIV-pozitiv arată că ați fost expus (ă) infecției cu HIV și sunteți infectat (ă). La rândul dvs. puteți infecta alte persoane prin căile prezentate mai sus.
- Un test HIV-pozitiv nu înseamnă că aveți deja SIDA. Pentru precizarea stadiului infecției sunt necesare și alte teste și examene medicale.

6. Tipuri de testare

- **Testarea confidențială anonimă** - vor fi înregistrate datele dvs de identitate. Rezultatul testului va fi înscris în documentele dumneavoastră medicale și păstrat confidențial. În cazul unui rezultat pozitiv veți fi îndrumat către servicii medicale și psiho-sociale specializate și veți putea beneficia de tratament specific gratuit.

- **Testarea anonimă confidențială** - nu vi se cer datele de identitate, iar rezultatul nu va fi eliberat în scris (nu veți putea face dovada testării). În cazul unui rezultat pozitiv nu veți avea acces la servicii medicale și psiho-sociale.

Legislația română protejază informația HIV. Deconspirarea rezultatului pozitiv se va face cu acordul dvs. Există câteva excepții care permit medicilor care vă acordă îngrijiri medicale să-și comunice informații despre dvs. Infectarea unei alte persoane cu bună știință este pedepsită prin lege

Am avut ocazia să pun orice întrebare și mi s-a răspuns înainte de a fi testat(ă).

Sunt de acord să fiu testat(ă) pentru HIV, motiv pentru care semnez.

Data..... Semnătura persoanei consiliate.....

Numele, prenumele și funcția persoanei care a făcut consilierea și care a completat formularul pentru testare.....

Semnătura consilierului.....

Timpul acordat consilierii pre testare a fost de..... minute

Adaptare după „Fișa de consiliere pre-testare”, Ghid de consiliere în infecția HIV/SIDA, 2001 și Consilierea pre și post HIV, 2011.

FIȘĂ DE CONSILIERE POST –TEST HIV

(pentru un rezultat pozitiv)

Cod testare voluntară confidențială anonimă..... (ex. nr..../data)
Nume.....Prenume..... vârstă.....
Adresa
Motiv testare HIV
Consiliat pre-test în data.....recoltat sânge pentru testul HIV în data.....

1. Semnificația testului pozitiv pentru HIV

Un rezultat pozitiv al testului înseamnă :

- că sunteți infectat cu HIV și că organismul dumneavoastră a produs anticorpi anti-HIV;
- că sunteți contagios și puteți infecta și alte persoane prin sânge și unele secreții

Un rezultat pozitiv nu înseamnă că aveți în mod automat SIDA.

2. Importanța unei supravegheri medicale adecvate

Este important să intrați într-o rețea medicală de îngrijire cât mai repede posibil, deoarece:

- Investigațiile de laborator indică gradul de afectare a sistemului imunitar, existența unei infecții oportuniste sau a unor cancere.
- Tratamentele existente pot încetini evoluția infecției cu HIV, pot preveni sau vindeca unele infecții asociate și pot rezolva o serie de alte manifestări din cadrul infecției cu HIV. *Nu există încă un tratament care să vindece complet infecția cu HIV.*
- Pentru a putea beneficia de o îngrijire medicală adecvată, este important să urmați sfaturile medicului dvs și să apelați la ajutorul acestuia ori de câte ori este nevoie.
- Un test pozitiv înseamnă și posibilitatea infectării partenerului și chiar a copiilor. De aceea, vă sfătuim ca partenerul(a)/(partenerii) și copiii dumneavoastră să fie testați pentru HIV.
- Adresați-vă celui mai apropiat serviciu de boli infecțioase. Medicii specialiști vă vor acorda asistența medicală de specialitate sau veți fi îndrumat/ă către serviciile necesare.

3. Prevenirea transmiterii HIV la alte persoane

- Chiar dacă nu prezentați semne de boală, puteți transmite infecția:
 - pe cale sexuală** - prin contacte sexuale neprotejate sau prin utilizarea incorectă a prezervativului;
 - pe cale parenterală** - împrumutând ace sau seringi (infectate, nesterilizate sau incorect sterilizate) altor persoane pentru a-și face injecții (cu droguri sau în scop terapeutic); prin tratamente cosmetice (manichiură, pedichiură etc.) și stomatologice în cazurile de nerespectare a regulilor de dezinfectie a instrumentarului.
 - perinatal**, de la mama seropozitivă la copilul ei (în timpul sarcinii, nașterii sau prin alăptarea la sân;
- HIV nu se transmite în cadrul relațiilor sociale obișnuite, în cursul vieții de familie, în colectivități, prin strângere de mână, prin practicarea în comun a sportului etc.
- Transmiterea HIV poate fi prevenită prin abținerea: lipsa relațiilor sexuale vaginale, anale sau orale constituie modalitatea cea mai sigură de prevenire.
- Riscul de transmitere a infecției HIV în cadrul relațiilor sexuale poate fi redus în cadrul relațiilor sexual prin utilizarea corectă a prezervativelor de către parteneri (la fiecare contact sexual, corect aplicat/îndepărtat; nu se refolosește). Prezervativel reduc riscul, dar nu îl elimină 100%
- Metodele de prevenire ale sarcinii (locale, orale) nu pot preveni transmiterea infecției HIV și a altor infecții cu transmitere sexuală.
- Transmiterea HIV poate fi prevenită dacă se folosește corect instrumentarul cu care se fac injecții (ace și seringi) și respectiv dacă nu se împrumută.
- Nu trebuie să donați sânge, țesuturi, spermă, lapte.
- Nu împrumutați periute de dinți, aparate sau mașini de bărbierit, de epilat, instrumente de manichiură și pedichiură sau alte obiecte care pot fi contaminate (chiar dacă nu s-a demonstrat că acestea ar transmite HIV).
- Sunteți sfătuit(ă) să spălați și să dezinfectați suprafețele murdărite de sânge sau de secreții care ar conține sânge sau spermă. Pentru aceasta, trebuie să folosiți cloramina sau hipocloritul.
- Dacă sunteți sau doriți să deveniți gravidă, veți primi toate informațiile cu privire la riscul transmiterii infecției la copilul dumneavoastră. Veți putea decide dacă păstrați sarcina sau o întrerupeți. Dacă hotărâți să păstrați sarcina, veți primi tratament antiretroviral care reduce riscul de transmitere a infecției la copil.

- Solicitați medicului dvs curant informații despre serviciile sociale din localitate, organizațiile non-guvernamentale cu programe în acest sens, numere de telefon pentru informații și suport psihologic cu respectarea confidențialității.
- Puteți primi informații despre tratamentul specializat sau programe speciale pentru renunțarea la alcool sau droguri (dacă este cazul).
- Este recomandabil să recomandați partenerilor sexuali pe care îi aveți de asemenea să se testeze. Este important ca partenerul (partenerii) dumneavoastră să-și cunoască statutul HIV, deoarece dacă sunt seropozitivi, pot beneficia de consult, evaluare clinică și de laborator, precum și de tratament adecvat.
- Legislația română protejează informația HIV. Deconspirarea rezultatului pozitiv se face cu acordul dvs. Este obligația dvs să deconspirați sau să acceptați deconspirarea rezultatului în unele situații. Există unele excepții care permit medicilor ce vă acordă îngrijiri medicale să-și comunice informațiile despre infecția HIV pe care o aveți, fără a vi se cere consimțământul:
 - discutarea între specialiști a atitudinii terapeutice corecte, pentru a vă putea acorda îngrijirile medicale adecvate
 - medicul poate să-l informeze pe partenerul dvs. sexual fără a vă da numele, în scopul consilierii și testării acestuia.
- Răspândirea infecției HIV cu bună știință(cu intenție) se pedepsește prin Codul Penal, indiferent de modalitatea de transmitere a infecției.
- Dacă refuzați să dați numele partenerilor sexuali, Departamentul de Medicină Preventivă al Poliției Sanitare va face investigații în acest sens, folosind numele dvs. fără a vă cere acordul.

Am citit și am înțeles fișa de consiliere.

Am avut ocazia să pun orice întrebare și mi s-a răspuns explicit.

Am primit rezultatul testului la HIV de la

.....
(nume, prenume, funcția)

Mi s-a explicat semnificația rezultatului la HIV - pozitiv.

Îmi asum responsabilitatea să respect măsurile de prevenire a transmiterii infecției HIV, motiv pentru care semnez.....

Data.....Semnătura consilierului.....

Timpul acordat consilierii post-testare a fost de minute

Adaptare după „Fișa de consiliere post-testare”, Ghid de consiliere în infecția HIV/SIDA, 2001 și Consilierea pre și post HIV, 2011.

Anexa nr. 9 Medicamente anti TB de linia I

Medicamentele *anti TB de linia I, utilizate în tuberculoza drogsensibilă (TB DS)* sunt: Isoniazidă (H), Rifampicină (R), Pirazinamidă (Z), Streptomicină (S) și Etambutolul (E); dozele administrate (la adult și copil) și calea de administrare sunt redată în tabel. Este recomandat un supliment de piridoxină de 250 mg/zi la adulții și 5-10 mg/Kgc/zi la copiii cu infecție HIV. Pentru fiecare pacient care începe un tratament anti TB se completează fișa de tratament (Anexa nr. 10).

Medicamente anti TB esențiale (de linia I) utilizate la pacienții TB/HIV

Medicamentul	Forma de prezentare	Modul de acțiune	Calea de administrare	Ritmul de administrare 7/7 (zilnic)	
				Adulți (mg/kgc/zi)	Copii* (mg/kgc/zi)
Isoniazida (H)	tb. de 100 mg și 300 mg; sol. inj (100 mg/ml fl a 5 ml); sirop 100mg /5ml fl. a 200ml	bactericid	oral / inj	5 (4-6)	10 (7-15)
Rifampicina (R)	cps. de 150, 300 mg, sol. inj. 30mg/ml, fl. a 20ml	bactericid	oral / inj	10 (8-12)	15 (10-20)
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	25 (20-30)	35 (30-40)
Etambutol (E)	tb. de 400 mg, cps. de 250 mg sol. inj. 100mg/ml, fl. a 10ml	bacteriostatic	oral / inj	15 (15-25)	20 (15-25)
Streptomicina (S)	sol. apoasă, fiole de 1 g	bactericid	i.m.	15 (12-18)	15

*dozele la copil trebuie ajustate în conformitate cu creșterea în greutate, la copii cu greutatea peste 25 kg se utilizează dozele recomandate la adult.

În caz de reacții adverse la medicamentele de linia I, monorezistență sau polidrogrezistență, se utilizează, conform recomandărilor PNPSCT, medicamentele redată în tabelul următor.

Regimuri pentru mono și polirezistență la pacienții TB/HIV

Tipul chimiorezistenței	Regim terapeutic	Durata minimă a tratamentului (luni)	Comentarii
H (± S)	R, Z, E	6 - 9	FQ poate fi asociată în formele extinse de boală
H, Z	R, E, FQ	9 - 12	Durata trebuie prelungită la pacienții cu forme extinse de boală
H, E	R, Z, FQ	9 - 12	Durata trebuie prelungită la pacienții cu forme extinse de boală
R (mono;TDR/XDR)	Z ± E + FQ + injectabil (8 luni) + medicamente orale de linia a II-a	20	Se tratează ca TB MDR/XDR
H, E, Z (±S)	R, FQ + medicament oral de linia a II-a + injectabil (cel puțin 2-3 luni)	18	Se poate prelungi administrarea injectabilului (6 luni) la pacienții cu boală extinsă

[illegible]

Anexa nr.11.a Grupurile de medicamente utilizate în tratamentul TB DR

Grup	Medicamente antituberculoase
Grupul 1 Medicamente de linia întâi	Isoniazidă (H) Rifampicină (R) Pirazinamidă (Z) Etambutol (E)
Grupul 2 Medicamente injectabile	Streptomicină (S) Kanamicină (K) Amikacină (AK) Capreomicină (CM)
Grupul 3 Fluorochinolonele	Ofloxacină (OFX) Levofloxacină (LFX) Moxifloxacină (MFX) Gatifloxacină
Grupul 4 Bacteriostaticele orale de linia a doua	Etionamidă / Protionamidă (ETM/PTM) Cicloserină / Terizidonă (CS/TRD) Acid paraaminosalicilic (PAS)
Grupul 5 <i>Medicamente nerecomandate de OMS pentru utilizarea de rutină</i>	Bedaquilină Delamanid Linezolid (LZD) Clofazimină (CFM) Amoxicilină / Clavulanat (AMX/CLV) Imipenem / Cilastatin (IPM / CLN) Meropenem Isoniazidă – doze mari (H) Tiacetazonă (THZ) Claritromicină (CLR)

Anexa nr.11.b Medicamente anti TB de linia a II-a utilizate la adulți și copii în prezent în cadrul PNPSCT

Medicament	Mod de acțiune	Cale de administrare	Regim de admnistrare zilnic (7/7)	
			Adulți și adolescenți (mg/kgc/zi)	Copii (mg/kgc/zi)
Aminoglicozide: Kanamicina (K) Amikacina (AK) Capreomicina (CM)	bactericide	Injectabilă	15-20 mg/kgc/zi (1000 mg/zi)	15-30 mg/kgc/zi (1000 mg/zi)
Tiamide: Protionamida (PTM) Etionamida (ETM)	bactericide	orală	15-20 mg/kgc/zi (750 mg-1g/zi)	15-20 mg/kgc/zi (1g/zi)
Fluoroquinolone(FQ): Levofloxacină (LFX) Ofloxacină (OFX) Moxifloxacină (MFX)	bactericide	orală	15-20 mg/kgc/zi (500-1000 mg/zi) 15-20 mg/kgc/zi (600-800 mg/zi) 7,5-10mg/kgc/zi (400-800 mg/zi)	15-25 mg/kgc/zi (1000 mg/zi) 15-20 mg/kgc/zi (800 mg/zi) 7,5-10mg/kgc/zi (400 mg/zi)
Cicloserina (CS)	bacteriostatic	orală	15-20mg/kgc/zi (750 mg/zi-1000 mg/zi)	10-20mg/kgc/zi (1000 mg/zi)
Acid paraaminosalicilic (PAS)	bacteriostatic	orală	150 mg/kgc /zi (10-12g/zi)	150 mg/kgc /zi (8 g/zi)
Claritromicina (CLR)	bactericid	orală	15-20 mg/kgc/zi 1000 mg/zi	-
Bedaquilina	-	orală	2 săpt 400 mg/zi, 22 săpt 200 mg/doză, ritm 3/7; durată totală tratament 24 săpt	-

[illegible]

FIȘA DE MONITORIZARE SUB TRATAMENT A PACIENTULUI CU TUBERCULOZĂ MULTIDROG REZISTENTĂ (MDR TB)

Numa, prenume _____

Adresa _____

Sex M/F Vârsta _____

Diagnostic _____

Nr. registru MDR _____

Dispensar TB _____

Județ _____

Tipul de pacient MDR

- ☐ caz nou MDR, netratat anterior pentru tuberculoză
- ☐ caz nou de MDR TB, tratat anterior cu medicamente de linia I (>1 lună)
- ☐ caz de MDR TB, tratat anterior cu medicamente de linia II-a (>1 lună)

Test genetic EFECTUAT: DA/NU

Tip Test/Rezultat		Identificare Genetică a Complexului M. tuberculosis		Identificare Genetică a indicatorilor de rezistență				
GenoType		NU	DA	NU	R	H	Q	Agi/Cap
Data	Nr. Lab.							
Xpert/MTB/RIF								
Data	Nr. Lab.							

Luna de tratament	Rezultatele examenului bacteriologic						Rezultatele antibiogrammei (ABG)												RX (trimestrial)
	Data	Nr.lab.	Rezult. Ex direct	Data obținerii culturii	Rezultat cultură	Data obținerii ABG	H	R	Z	E	S	Km Ak	Cpm	Q Cpx Ofx	Etm Ptm	Cs	PaS	G Kg	
T0																			
T1																			
T2																			
T3																			
T4																			
T5																			
T6																			
T7																			
T8																			
T9																			
T10																			
T11																			
T12																			
T13																			
T14																			
T15																			
T16																			
T17																			
T18																			
T19																			
T20																			
T21																			
T22																			
T23																			
T24																			

Anexa nr. 13 Doze ARV

Medicament ARV	Doza/zi la adult	Doza/zi la copil
ABC	300 mgx2 600 mg	Numai peste vârsta de 3 luni 8mg/kgX2/zi Doza adult când G> 25 kg
3TC	150 mgx2 300 mg	2mg /kg X2/zi sub vârsta de 4 săptămâni 4 mg/kgX2/zi peste vârsta de 4 săptămâni Doza adult când G> 25 kg
FTC	200 mg	Numai după vârsta de 4 luni. 3mg/kg/zi; doza adult când G> 33 kg
TDF	300 mg	Numai după vârsta de 2 ani 8 mg/kg/zi; Doza adult când G > 35 kg
ZDV	300 mgx2	Prematuri Sub 30 săptămâni gestație -2 mg/kgX2/zi - de la naștere până la vârsta de 4 săptămâni -3 mg/kgX2/zi - Vârsta 4- 10 săptămâni -12 mg/kgX2/zi după 10 săptămâni până la 9 kg 30 – 35 săptămâni gestație 2 mg/kgX2/zi - de la naștere până la vârsta de 2 săptămâni -3 mg/kgX2/zi - Vârsta 2-8 săptămâni - 12 mg/kgX2/zi după 8 săptămâni până la 9 kg Peste 35 săptămâni -4 mg/kg/zi – sub vârsta de 4 săptămâni - 12mg/kgX2/zi peste vârsta de 4 săptămâni până la G= 9kg 9 mg/kgX2/zi dacă G= 9 – 30 kg Doza adult când G > 30kg
EFV	600 mg	Numai peste 3 ani și 10 kg- 200 mg - 10- <15kg 250mg - 15- <20kg 300 mg - 20- < 25kg 350mg - 25- 32,5 kg 400 mg - 32,5- <40 600 mg >40 kg
NVP	200 mgx2 400 mg	6mg/kgX2/zi – sub vârsta de 4 săptămâni fără lead in 200mg/m ² X2 – 4 săptămâni – 8 ani maxim doza adult 150 – 200 mg/m ² X2 – peste 8 ani maxim doza adult Peste 6 ani se poate folosi formularea cu eliberare lentă
RAL	400 mgx2	Numai după vârsta de 4 săptămâni 20 mgX2/zi - 3 <4kg 30mg X2/zi- 4- <6kg 40 mg x2/zi - 6- < 8kg 60mg x2/zi - 8- 11 kg 80 mgx2/zi soluție sau 75mx2/zit b masticabile - 11- <14 100mgX2/zi – soluție sau tb masticabile14-<20 kg 150 mgX2/zi 20-<28 kg tb masticabile 200 mgX2/zi 28 <40 kg tb masticabile 400 mgX2/zi >40 kg
DTG	50 mgx2	Doza adult la peste 12 ani și 40 kg

Anexa nr. 14. Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I și linia a-II-a

Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I

Reacții adverse	Medicamente responsabile	Conduită
MINORE		Se continuă tratamentul, se verifică dozele
anorexie, greață, dureri abdominale	Z, R	Se va efectua controlul funcției hepatice Se administrează tratamentul cu un prânz sau la culcare
dureri articulare	Z	Asipirină/AINS; se monitorizează acidul uric și dacă nivelurile sunt mari se administrează Allopurinol
senzația de arsură la nivelul membrelor inferioare	H	Piridoxina 50-75 mg/zi (5-10 mg/ zi la copii)
colorarea în portocaliu a urinei	R	Se asigură pacientul că e un fenomen normal
flu syndrom	R - doze intermitente	Schimbarea ritmului de administrare din intermitent în zilnic
MAJORE		Se întrerupe medicamentul responsabil
prurit, rash cutanat, peteșii	S, H, R, Z	- dacă nu este intens și nu influențează calitatea vieții, se va trata cu antihistaminice; - dacă este generalizat se oprește medicamentul responsabil și se reintroduc după remisiune la 2-3 zile în ordinea R, H, E și Z; - în cazul apariției rashului peteșial, se face controlul trombocitelor și dacă trombocitele sunt scăzute se întrerupe R.
surditate (fără dop de ceară)	S	Se întrerupe S, se folosește E
vertij sau nistagmus	S	Se întrerupe S, se folosește E
icter, hepatită (excluderea altor cauze)	H, Z, R	Hepatita medicamentoasă este atestată de creșterea AST de 3 ori în cazul asocierii simptomelor clinice (sindrom dispeptic, icter) sau când AST crește de 5 ori la pacientul asimptomatic. Se întrerupe medicamentul cauzator și se utilizează medicamente cu hepatotoxicitate mică.
confuzie (suspiciune de insuficiență hepatică acută)	majoritatea medicamentelor anti TB	Se întrerupe tratamentul, se investighează funcția hepatică și protrombina
alterarea acuității vizuale	E	Se întrerupe E
șoc, purpură, IRA	R	Se întrerupe R

Reacții adverse ale medicamentelor antituberculoase de linia a-II-a

Reacții adverse	Medicamente responsabile	Conduită
MAJORE		Întreruperea/înlocuirea medicamentului responsabil
Tulburări vestibulare, auditve Nefrotoxicitate Șoc anafilactic	Amikacina	Oprirea amikacinei
Toxicitate SNC: iritabilitate, instabilitate afectivă, anxietate, depresie, coșmaruri, convulsii, tremor, tulburări de vorbire	Cicloserina	-psihoterapie individuală sau de grup -administrat asociat antidepresive -crește doza de piridoxină la 300 mg/zi -scădere doza de cicloserină -dacă simptomele sunt intense se întrerupe temporar medicamentul până la ameliorarea simptomatologiei
MINORE		Continuarea terapiei anti TB, verificarea dozelor
Parestezii periorale	Amikacina	-crește doza de piridoxină la 300 mg/zi
Hipersalivație, disconfort digestiv (greață, vărsături, diaree) anorexie	Ofloxacina Moxifloxacina Claritomicina Protionamida	Se va efectua controlul funcției hepatice -consum de lichide > 2 litri/zi -monitorizarea nivelului de electroliți și înlocuirea lor în vărsături severe -tratament antiemetic cu 30 minute înainte de administrarea tratamentului anti TB -administrarea drogului fracționat în 2-3 prize
Rash, fotosensibilitate	Ofloxacina Moxifloxacina Cicloserina	-asociat tratament cu antihistaminice -dacă manifestările sunt severe se întrerupe tratamentul anti TB și se administrează corticosteroizi, antihistaminice, iar când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele anti TB
Rar artralгии	Ofloxacina Moxifloxacina Protionamida	Asociere AINS, consum de lichide > 2 litri/zi
Cefalee, vertij Amețeli	Ofloxacina Moxifloxacina Claritomicina	Asociat tratament cu AINS, analgezice Administrarea drogurilor seara, la culcare sau în 2 prize (dimineața și seara)
Neuropatie periferică	Cicloserina	Se crește doza de piridoxină la 300 mg/zi +vitamine

Anexa nr. 15. Reacții adverse ale medicației antiretrovirale

Efecte adverse	NRTI (Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază)	NNRTI (Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază)	IP (Inhibitori de protează)	II (Inhibitori de integrază)	IF (Inhibitori de fuziune)
Hemoragii			Sângerări spontane- hemofilici; TPV :hemoragie intracraniană		
Afectarea densității minerale osoase (DMO)	TDF : reducerea DMO, osteomalacie	Reducerea DMO după inițierea medicației ARV			
Supresie medulară	ZDV : anemie, neutropenie				
Afectare cardiovasculară	ABC,ddI : posibil risc crescut de infarct miocardic (IM)		Asociere cu IM și AVC în unele studii. SQV/r,ATV/r,LPV/r : prelungirea intervalului PR. SQV/r,LPV/r : prelungirea intervalului QT.		
Litiază biliară			ATV		
Rezistența la insulină/ Diabet zaharat	ZDV,d4t, ddI		IDV,LPV/r (raportări studii)		
Dislipidemie	d4T>ZDV>ABC : ↑LDL-Cho, TG	EFV ↑TG,LDL- Cho,HDL-Cho	IP/r :↑LDL- Cho,TG,HDL- Cho LPV/r=FPV/r LPV/r>DRV/r , ATV/r : ↑TG		
Afectare gastrointestinală (GI)	Greață,vărsături: ddI, ZDV>restul NRTI Pancreatită: ddI		Intoleranță GI Diaree: LPV/r > DRV/r și ATV/r		
Afectare hepatică	Majoritatea NRTI Steatoză: ZDV,d4t,ddI ddI :Hipertensiune portala Exacerbări acute severe ale hepatitei la persoanele cu co- infecție VHB care întrerup 3TC,FTC,TDF	NVP > restul NNRTI NVP : hepatotoxicitate severă. Riscul este mai mare pt femeile cu CD4 preNVP >250cel/mm ³ și bărbații cu CD4 preNVP >400cel/mm ³ . Nu se administrează pacienților cu insuficiență	IP : Hepatita post- medicamentoasă și decompensarea hepatică au fost raportate: frecvență crescută TPV/r IDV,ATV/r :icter secundar hiperbilirubinemie indirectă TPV/r :		MVC : Hepato- toxicitate

Efecte adverse	NRTI (Inhibitori nucleozidici de revers transcriptază)	NNRTI (Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază)	IP (Inhibitori de protează)	II (Inhibitori de integrază)	IF (Inhibitori de fuziune)
		hepatică (Child-Pugh B/C)	contraindicate pacienților cu insuficiență hepatică (Child-Pugh B/C)		
Reacții de hipersensibilitate	ABC: Contraindicat dacă HLA-B5701 pozitiv	NVP: Sdr hipersensibilitate cu hepatotoxicitate și alergodermie		RAL: Alergo- dermie DTG: <1% raportări în studii	MVC: Alergo- dermie
Acidoza lactică	d4T, ZDV, ddi Femeile și pacienții cu obezitate au risc crescut				
Lipodistrofie	Lipoatrofie: d4T>ZDV	Lipohipertrofie: EFV, IP, RAL			
Miopatie/↑CK	ZDV: Miopatie			RAL: ↑CK, rabdo- mioliza	
Afectare SNC	Neuropatie periferică: d4T>ddi	EFV: Somnolență, insomnie, vertij, confuzie, cefalee, tulburări de vedere, depresie, ideeație suicidală		II: Insomnie RAL: Depresie și ideeație suicidală (rar)	
Rash	FTC: Hyperpigmentare	Toti NNRTI	ATV, DRV, FPV, LPV/r, TPV	RAL	MVC
Afectare renală/ nefrolitiază	TDF: Insuficiență renală, sd Fanconi		ATV, LPV/r: risc afectare renală cronică într-un studiu de cohortă. IDV: Insuficiență renală, piurie, hidronefroza. IDV, ATV: nefrolitiază		
Sdr Steven- Johnson/ Necroliza toxică epidermică	ddi, ZDV: cazuri raportate	NVP>EFV, ETR	FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV: cazuri raportate	RAL	

Abrevieri: 3TC = Lamivudina; ABC = Abacavir; ATV = Atazanavir; ATV/r = Aatazanavir/Ritonavir; d4T = Stavudina; ddi = Didanozina; DRV = Darunavir; DRV/r = Darunavir/Ritonavir; DTG = Dolutegravir; EFV = Efavirenz; ETR = Etravirina; FPV = Fosamprenavir; FPV/r = Fosamprenavir/Ritonavir; FTC = Emtricitabina; IDV = Indinavir; MVC = Maraviroc; NFV = Nelfinavir; NVP = Nevirapina; RAL = Raltegravir; RTV = Ritonavir; SQV = Saquinavir; SQV/r = Saquinavir/Ritonavir; TDF = Tenofovir ; TPV = Tipranavir; TPV/r = Tipranavir/Ritonavir; ZDV = Zidovudina.

Anexa nr. 16 Categoriile de evaluare a rezultatului tratamentului pentru cazul de TB DS

Categorie	Descriere
Vindecăt (V)	Pacientul cu TBP confirmat bacteriologic, care a urmat o cură completă de tratament și care este negativ la cultură la sfârșitul tratamentului și cel puțin la încă un control anterior.
Tratament complet (Tc)	Pacientul care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru a fi evaluat ca vindecăt (fie nu a fost confirmat bacteriologic, fie nu are două controale bacteriologice, din care unul la sfârșitul tratamentului și celălalt cu o ocazie anterioară), sau localizarea bolii a fost extrapulmonară.
Eșec (E)	- Cazul care rămâne pozitiv la examenul bacteriologic în cultură sau redevine pozitiv în cultură în luna a 5-a de tratament corect administrat va fi evaluat ca "Eșec". Pacientul va continua tratamentul în fază intensivă până la reluarea schemei pentru "Eșec". - Pacienții care sunt identificați cu o tulpină MDR în orice moment în timpul respectivului episod de tratament sunt evaluați "Eșec". - Cazurile evaluate ca "Eșec" vor fi reînregistrate imediat ca "Retratament pentru eșec" (sau cazuri "Cronice" dacă eșecul a fost constatat în cursul sau la sfârșitul unui retratament) și vor începe o cură de retratament cu regimul II sau individualizat în funcție de rezultatul ABG.
Abandon (A)	- Pacientul care a întrerupt tratamentul mai mult de 2 luni consecutive sau mai mult de 20% din totalul prizelor indicate. - Pacienții cu întreruperi ale tratamentului mai scurte de 2 luni, dar care nu au pierdut mai mult de 20% din numărul total al prizelor recomandate, vor recupera prizele omise la sfârșitul fazei de tratament în care acestea au fost înregistrate.
Decedat (D)	- Pacientul care decedează din orice cauză în timpul tratamentului pentru TB. La aceste cazuri se va menționa într-o rubrică specială cauza decesului: TB sau altă cauză. - Cazurile declarate post-mortem vor fi evaluate ca decese prin TB.
Transferat (T)	Pacientul transferat după înregistrare și declarare, în timpul tratamentului anti TB, într-un alt DPF pentru continuarea tratamentului.
Pierdut (P)	Pacientul care a abandonat tratamentul și care nu mai este găsit la adresa cunoscută pentru a fi recuperat.
Continuă tratamentul (C)	Pacientul care are o evoluție favorabilă sub tratament, dar care trebuie să continue tratamentul peste 12 luni (TBEP, monorezistență).*

Anexa nr.17 Categoriile de evaluare finală a pacienților cu MDR-TB

Categorie	Descriere
Vindecăt (V)	Un pacient MDR care: • a efectuat o cură completă de tratament conform protocolului țării (continuarea tratamentului încă 18 luni după conversie în cultură) și • a avut minimum 5 culturi negative consecutive recoltate la minim 30 de zile, în ultimele 12 luni de tratament. <i>Ca excepție, un pacient poate fi considerat vindecăt chiar dacă are numai o cultură pozitivă în acest interval, dar nu în ultimele trei produse recoltate.</i>
Tratament complet (Tc)	Un pacient MDR care: • a încheiat o cură de tratament complet dar nu îndeplinește criteriile pentru a fi evaluat vindecăt sau eșec ca urmare a lipsei sau numărului insuficient de rezultate bacteriologice.
Eșec (E)	Un pacient care prezintă: • mai mult de o cultură pozitivă în ultimele 12 luni de tratament, dintr-un minimum de 5 culturi efectuate în ultimele 12 luni; sau • una dintre ultimele 3 culturi finale este pozitivă; sau • absența conversiei în cultură la sfârșitul fazei intensive de tratament; sau • decizia colectivului medical pentru întreruperea definitivă a tratamentului, mai devreme decât prevede protocolul, din cauza evoluției clinico-radiologice defavorabile sau/și a intoleranțelor la medicamente, sau/și a dobândirii de noi chimiorezistențe la fluorochinolone și/sau injectabile de linia a II-a.
Abandon (A)	Un pacient care: • a întrerupt tratamentul pentru 2 luni consecutiv sau mai mult; • este pierdut din evidență mai mult de 2 luni și care nu este transfer.
Decedat (D)	Pacientul cu TB MDR care decedează pe parcursul tratamentului, indiferent de cauză (pentru aceste cazuri se va înscrie în rubrica specială din soft cauza decesului: TB sau altă cauză).
Transferat (T)	Pacientul cu TB MDR care se mută într-o altă unitate teritorială în timpul tratamentului.
Pierdut (P)	Pacientul cu TB MDR care întrerupe tratamentul și care nu mai poate fi recuperat, întrucât nu mai locuiește la adresa cunoscută.
Continuă tratamentul (C)	Pacientul având o evoluție favorabilă la tratament și care nu a îndeplinit criteriile unei evaluări finale pe parcursul ultimelor 12 luni.